Welche Faktoren beeinflussen die Überlebenszeit bei Lymphogranulomatose

ALMUTH ANTON geb. HANKO

Tübingen 1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546514_0034

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.D. Waller

WELCHE FAKTOREN BEEINFLUSSEN DIE ÜBERLEBENSZEIT BEI LYMPHOGRANULOMATOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Almuth Anton, geb. Hanko
aus Bielefeld-Ummeln

1974

Dekan: Professor Dr. E. Körber

1. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. U. Dold

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.D. Waller

3. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. D. Müller

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung S. 1
1. Einführung 1
2. Fragestellung der Untersuchung 4
3. Material und Auswertungsgang 6
B. Auswertung der Erstuntersuchungen
I. Ergebnisse 8
1. Erkrankungsalter 8
2. Verzögerungszeit 9
3. Stadium bei Diagnose 12
4. Befallene Lymphknotenregionen 13
5. Histologie 15
6. Zusätzliche Erkrankungen 15
7. Körpergewicht 16
8. Allgemeinzustand und Beeinträchtigung 17
9. Temperatur und Fiebertyp 2o
1o. Laboruntersuchungen 2o
11. Stadium und Lebenserwartung 3o
II. Diskussion 32
1. Geschlechterverhältnis 32
2. Erkrankungsalter 32
3. Verzögerungszeit 33
4. Lokalisation 33
5. Laboruntersuchungen 34
6. Stadium und Lebenserwartung 36
C. Prognosefaktoren 38
I. Ergebnisse 38
1. Überlebenszeit und Geschlechtsverteilung 39
2. Histologie 39
3. Erkrankungsalter 4o
4. Stadium bei Diagnose 42
5. Stadien bei sämtlichen Untersuchungen 42
6. Allgemeinzustand und Beeinträchtigung 44
7. Krankheitsverlauf 46

8. Dauer der Klinikaufenthalte 5o
9. Remissionszeiten 53
1o. Todesursachen 53
11. Therapie 54
12. Temperatur und Fiebertyp 59
13. Urinbefund 61
14. Laboruntersuchungen 62
II. Diskussion 74
1. Geschlecht 75
2. Alter 76
3. Stadium bei Diagnose 77
4. Allgemeinzustand 78
5. Dauer der Remissionen 78
6. Temperatur und Fiebertyp 79
7. Laborbefunde 8o
D. Einfluß der Therapie auf die Remissionsdauer 85
I. Ergebnisse 86
II. Diskussion 88
E. Zusammenfassung 91
F. Anhang 94
G. Literaturverzeichnis 116

A. Einleitung

1. Einführung

1832 beschrieb Thomas HODGKIN (zitiert nach JACKSON und PARKER 1944 a) das anatomische Bild einiger Krankheitsfälle, die mit Lymphknotenschwellungen, Splenomegalie und Fieber einhergingen und zu Kachexie und zum Tode führten. 1856 folgte ein Bericht von WILKS (zitiert nach JACKSON und PARKER 1944 a), der schon die allmähliche Ausbreitung der Lymphknotenschwellungen beschrieb. Genauer abgegrenzt wurde die Lymphogranulomatose um die Jahrhundertwende durch die Beschreibung des histologischen Bildes, um die sich besonders STERNBERG (1898, zitiert nach FRAENKEL 1926) verdient gemacht hat. Seit JACKSON und PARKER (1944 b) eine Einteilung in Paragranulom, Granulom und Sarkom vornahmen, besteht die Tendenz, die Erkrankung in verschiedene Histologieformen mit unterschiedlicher Prognose aufzuteilen. Die meisten Autoren halten aber an der Einheit der Lymphogranulomatose-Erkrankung fest.

Die Ätiologie der Lymphogranulomatose ist bis heute unbekannt. Diskutiert werden ein neoplastisches Geschehen, eine spezifische Entzündung, wahrscheinlich als Reaktion auf einen Virusinfekt, oder als Synthese zwischen beiden eine virusinduzierte Neoplasie. Als Argumente für die Tumornatur werden besonders die Irreversibilität und der allein erfolgreiche Einsatz einer Tumortherapie angeführt (HEILMEYER 1966). Für eine entzündliche Genese sprechen der klinische Verlauf mit Entzündungszeichen und das granulomatöse histologische Bild.

Nachdem sämtliche Versuche, Bakterien als Erreger nachzuweisen, gescheitert waren, hielt man eine Virusätiologie

für wahrscheinlich (UHLENHUTH und WURM 1940). Hierin wurde man durch den Nachweis der Virusgenese einiger tierischer Neoplasien bestärkt. Bisher ist allerdings ein eindeutiger Virusnachweis noch nicht geglückt. Auch ist es nie gelungen, die Erkrankung auf Tiere zu übertragen.

In neuerer Zeit bestehen Untersuchungen über Epidemien von Lymphogranulomatose, die eine Übertragung durch ein infektiöses Agens und eine jahrelange Inkubationszeit nahelegen (VIANNA, GREENWALD, DAVIES 1971 a). Auch hat man ein fast dreimal größeres Erkrankungsrisiko für Tonsillektomierte und Appendektomierte festgestellt. Es wird angenommen, daß die Tonsillen das infektiöse Agens unschädlich machen können (VIANNA, GREENWALD, DAVIES 1971 b). So wird auch der starke Anstieg der Erkrankungshäufigkeit nach der Pubertät mit der Involution des lymphatischen Gewebes im Nasenrachenraum in diesem Lebensalter in Verbindung gebracht (MILLER, zitiert nach VIANNA, DAVIES, GREENWALD 1971 b).

KLIMA und GÖTT (1964) sprechen sich dafür aus, daß der Lymphogranulomatose ein hyperregenerativer Vorgang zugrunde liegt. Erst das HODGKIN-Sarkom wird als maligne Entartung angesehen (JACKSON und PARKER 1944 b). Durch langdauernde Antigeneinwirkung, die zur Überfunktion der Antikörper produzierenden Zellen führt, konnte man eine Zellumwandlung entsprechend der Histologie der Lymphogranulomatose erzeugen (BEGEMANN, zitiert nach KLIMA und GÖTT 1964).

Auffällig ist der Immundefekt, der sich vor allem in fehlenden Reaktionen auf Hautallergene und in fehlender Abstoßung homologer Transplantate - auch bei Patienten in gutem Allgemeinzustand - zeigt. Die Ursache wird in einer abnormen Lymphozytenfunktion bei normalen Lymphozytenzahlen und intakter Antikörperbildung gesehen.

Erst im Finalstadium entwickeln sich komplexe Immundefekte, die mit Lymphopenie einhergehen (AISENBERG 1966).

Die Lymphogranulomatose kommt auf der ganzen Erde vor, häufiger in nördlichen Breiten als in Äquatornähe. Es scheinen örtliche Häufungen vorzukommen (infektiöses Agens?). Die Neger sind in den USA nur etwa halb so oft betroffen, wie die dortige weiße Bevölkerung. MacMAHON (1966) stellte für die USA fest, daß die Erkrankungshäufigkeit mit höherem sozio - ökonomischen Status ansteigt.

In den letzten Jahrzehnten wurde von vielen Untersuchern eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit beobachtet, die nicht allein auf eine bessere Diagnostik und Erfassung der Fälle zurückzuführen ist. UHLENHUTH und WURM gaben 194o für die USA und einige europäische Länder an, daß etwa 12 von einer Million Einwohner jährlich an Lymphogranulomatose sterben. Demgegenüber wurden für die Jahre 1958 - 1962 in den USA 18 Todesfälle pro Million Einwohner registriert, die Erkrankungsziffer dagegen lag bei 3o pro Million Einwohner (MacMAHON 1966). Das heißt, daß ca. ein Drittel der Erkrankten geheilt wird oder an anderen Ursachen stirbt. In der Todesursachenstatistik der BRD wurden 1952 1172 Todesfälle (594 Männer, 578 Frauen) an Lymphogranulomatose registriert. 1965 war die Zahl auf das Doppelte angestiegen (2323, 1369 Männer, 1o54 Frauen). Dabei ist auch eine Bevölkerungszunahme zu berücksicntigen, so daß die relative Häufigkeit berechnet auf 1oo ooo Einwohner nur einen leichten Anstieg zeigt (ca. 2,6 gegenüber 2,4). Die Erkrankungshäufigkeit ist höher anzusetzen, da die Patienten heute zu einem Teil geheilt werden und auch lange genug leben, um aus anderen Ursachen zu sterben.

2. Fragestellung der Untersuchung

Die Therapie der Lymphogranulomatose ist durch die Strahlenbehandlung und dabei besonders durch die frühzeitige Bestrahlung der Nachbarregionen des granulomatösen Prozesses (KAPLAN und ROSENBERG 1966, MUSSHOFF, STRICKSTROCK und BOUTIS 1967) so erfolgreich geworden, daß zu einem gewissen Prozentsatz heute Dauerheilungen erreicht werden (ca. 25 % bei Erfassung in Stadium I und II).

In fortgeschrittenen und generalisierten Stadien der Lymphogranulomatose hat die zytostatische Chemotherapie in den letzten Jahren eindrucksvolle Remissionserfolge aufzuweisen. Die Lymphogranulomatose wurde zur dankbarsten Tumorerkrankung bei der Erprobung neuer zytostatisch wirksamer Substanzen. Die Remissionsquote der Lymphogranulomatose nach zytostatischer Behandlung ist hoch, dennoch muß heute noch in Frage gestellt werden, ob durch diese Therapie Heilungen überhaupt erreichbar sind.

Seitdem in den letzten Jahren die Kontrolle maligner Prozesse durch körpereigene Abwehrvorgänge immer deutlicher herausgearbeitet werden konnte und andererseits die immunsuppressive Wirkung der zytostatischen Therapie nicht zu bezweifeln ist, erscheint es dringend nötig, die Ergebnisse der zytostatischen Therapie bei malignen Prozessen bezüglich der Langzeitwirkung, d. h. der Überlebenszeit exakt zu untersuchen. Dies erscheint besonders wichtig für die Lymphogranulomatose, deren Zugehörigkeit zu den echt malignen Prozessen noch immer bezweifelt wird. Gerade für den Verlauf dieser Erkrankung spielen aber immunologische Vorgänge eine besonders wichtige Rolle. Der sehr unterschiedliche Verlauf der Erkrankung oft mit spontanen Remissionen, unterstreicht diese Konzeption.

Es wurde daher mit dieser Arbeit die Aufgabe gestellt, den Krankheitsverlauf einer großen Zahl von Lymphoranulomatose-Patienten statistisch zu untersuchen, um aus Vorgeschichte, Stadien, Labordaten oder Therapieverfahren Prognosefaktoren aufzufinden, die für den Verlauf und die Überlebenszeit maßgebend sein könnten.

3. Material und Auswertungsgang

Der Untersuchung liegen die Krankengeschichten von 99 Patienten zugrunde. Es handelt sich dabei um alle Patienten, die in den Jahren von 1960 bis 1965 unter der Diagnose Lymphogranulomatose in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Der Krankheitsverlauf wurde möglichst vom Beginn bis zum Tode der Patienten, auf jeden Fall aber bis zum 1.4.1971 verfolgt.

Wir haben uns bemüht, den Verlauf möglichst vollständig zu erfassen. Dazu wurden Beginn und Ende jedes stationären Aufenthaltes dokumentiert. Bei einem entscheidenden Therapiewechsel wurde auch ein Zeitpunkt während des Klinikaufenthaltes oder eine ambulante Untersuchung festgehalten. Statt einer Entlassungsuntersuchung wurde manchmal die nächste ambulante Kontrolluntersuchung dokumentiert, wenn erst dann der Therapieerfolg richtig zu erkennen war. Untersuchungen, die in anderen Kliniken stattgefunden hatten, wurden nach Möglichkeit aus Arztbriefen und anamnestischen Angaben rekonstruiert.

Die Daten jeder Untersuchung wurden in einen Satz von 3 Ablochbögen und einem Markierungsbogen, der allerdings hier nicht ausgewertet wurde, in Zahlenschlüsseln eingetragen. Der 1. Bogen enthielt Angaben zur Person, das Untersuchungsdatum, die Anamnesendauer, klinische und histologische Diagnose, vorausgegangene Behandlung und den jetzigen Zustand des Patienten. Auf dem 2. Bogen wurden Stadium, Körpergröße, Gewicht, Temperatur und Urinbefund vermerkt, desweiteren die seit der letzten Untersuchung durchgeführte Therapie und Veränderungen des Zustandes und der Ausdehnung des Lymphknotenbefalles, die Zeitdauer der Remission oder des Krankenhausaufenthaltes. Der 3. Bogen enthielt Angaben über Laboruntersuchungen.

Die Stadieneinteilung erfolgte nachträglich nach Angaben in den Krankengeschichten gemäß den Vorschlägen der Konferenz in Rye, N.Y., 1965 (ROSENBERG 1966):

Stadium I: Befall von einer oder 2 benachbarten Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells.

Stadium II: Befall von 2 oder mehr Lymphknotengruppen auf derselben Seite des Zwerchfells.

Stadium III: Ausbreitung der Krankheit auf beiden Seiten des Zwerchfells, aber nicht über Lymphknoten, Milz und Waldeyer'schen Rachenring hinausgehend.

Stadium IV: Befall von Knochenmark, Lungenparenchym, Pleura, Leber, Nieren, Knochen, Haut, Magen-Darm-Trakt oder sonst einem Organ zusätzlich zu Lymphknoten, Milz und Waldeyer'schem Rachenring.

Die Auswertung erfolgte über Maschinenlochkarten. Diese wurden in einer IBM-Sortiermaschine mit Zählwerk sortiert und gezählt. Teilweise wurden nach bestimmten Ordnungsprinzipien Listen über einen Computer ausgedruckt und nach diesen nun die Auswertung vorgenommen.

D. Auswertung der Erstuntersuchungen (Klinikaufnahme)

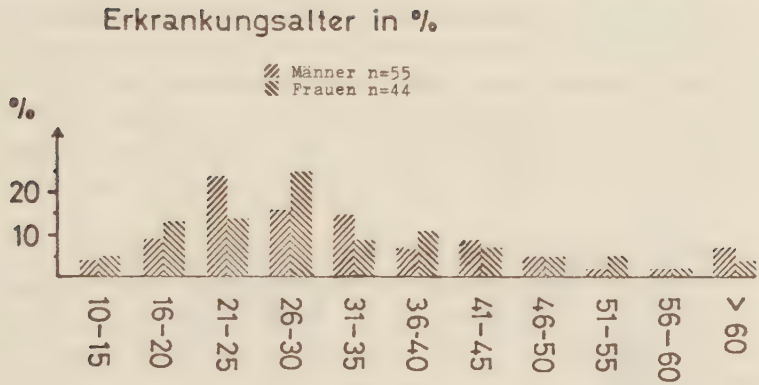
I. Ergebnisse

Um die Befunde vor Beginn der Therapie festzustellen, wurden die jeweils ersten Erhebungen über die Patienten gesondert ausgewertet. Die Auswertung erfolgte für Männer und Frauen getrennt. Es liegen Befunde von 55 Männern und 44 Frauen vor. Diese Befunde sind allerdings zum Teil schon durch eine andernorts vorausgegangene Therapie beeinflußt, über die bei mehreren Patienten (18 Männern und 2o Frauen) keine oder nur ungenügende Angaben in der Anamnese vorhanden waren. Hier mußte auf die Erfassung von Einzelheiten der ersten Behandlung verzichtet werden. Bei der Auswertung einiger Erhebungspunkte wurden nur Angaben von vorher noch nicht behandelten Patienten verwendet.

1. Erkrankungsalter

Als Erkrankungsalter wurde das Alter der Patienten beim Auftreten der ersten Krankheitssymptome bezeichnet.

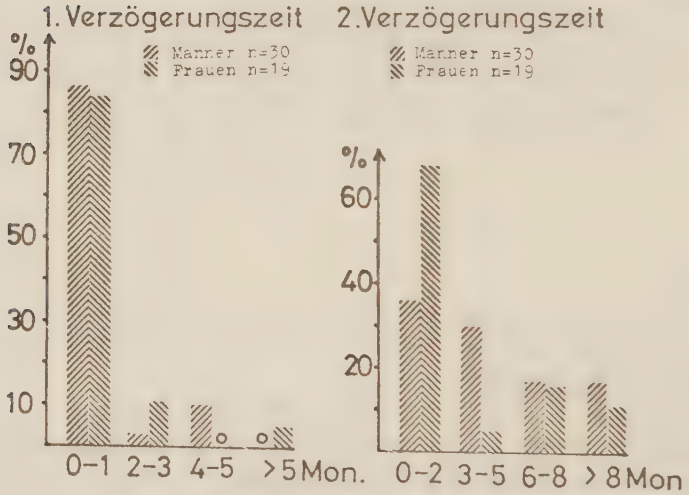
In unserem Krankengut waren alle Altersgruppen vertreten. 4o % der Patienten waren zwischen 2o und 3o Jahre alt, wobei das Maximum für Frauen (25 %) in der 2. Hälfte der 3. Dekade lag, das Maximum für Männer (24 %) in der 1. Hälfte der 3. Dekade. Die Erkrankungshäufigkeit in der 4. Dekade war nur etwa halb so groß. Danach fiel sie weiter allmählich ab und blieb im höheren Alter ungefähr konstant niedrig. Die für die Altersgruppe von 1o bis 15 Jahren gefundene Erkrankungshäufigkeit ist zu niedrig, da Patienten bis zum Alter von 14 Jahren in der Kinderklinik behandelt werden. Von dieser Altersgruppe wurden also nur solche Patienten erfaßt, die entweder erst mit 14 oder 15 Jahren erkrankten oder ihren Erkrankungsbeginn mindestens bis in ihr 15. Lebensjahr überlebten.



2. Verzögerungszeit

Die Verzögerungszeit wurde als Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten von Krankheitssymptomen und der Diagnosestellung festgesetzt (Gesamtverzögerungszeit). Sie wurde aufgegliedert in die vom Patienten abhängende 1. Verzögerungszeit, die vom ersten Auftreten von Krankheitssymptomen bis zum ersten Arztbesuch reicht, und in die iatrogene 2. Verzögerungszeit, die vom ersten Aufsuchen eines Arztes bis zur Diagnosestellung reicht. Als Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde hier der Tag der 1. Klinikaufnahme festgesetzt. Es wurden hierzu nur Angaben von vorher noch nicht behandelten Patienten ausgewertet, da übermittelte Daten der anderen Patienten zu ungenau waren.

Die Dauer der 1. Verzögerungszeit wird durch die Aufmerksamkeit der Patienten gegenüber Gesundheitsstörungen und durch die Progredienz der Erkrankung beeinflußt. So wird eine leichte Lymphknotenschwellung am Hals ohne sonstige Beeinträchtigung des Befindens einen Patienten im allgemeinen nicht so schnell zum Arzt führen, wie die mit hohem Fieber einsetzende Krankheit.



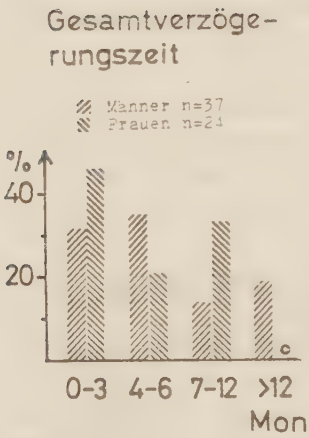
Die meisten unserer Patienten (87 % der Männer, 84 % der Frauen) zogen innerhalb der ersten beiden Monate nach dem Auftreten von Krankheitssymptomen einen Arzt zu Rate. 1o % der Männer warteten 4 bis 5 Monate, bevor sie einen Arzt aufsuchten. Nur bei 5 % der Frauen kamen noch längere Wartezeiten vor.

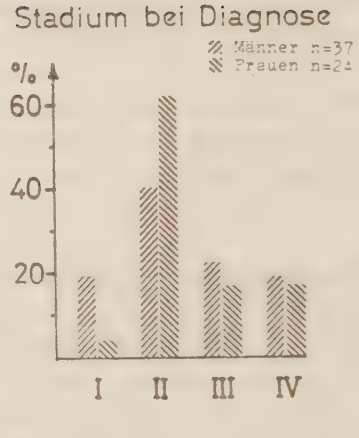
Die 2. Verzögerungszeit wird vorwiegend vom ärztlichen Können und Bemühen, ein Krankheitsbild abzuklären, beeinflußt. Natürlich hat auch die Progredienz der Erkrankung eine nicht geringe Bedeutung, da sie dem Arzt die Diagnose mehr oder weniger nahelegt.

Die Diagnose wurde bei 36 % der Männer und 68 % der Frauen in weniger als 3 Monaten gestellt. Mehr als 8 Monate benötigten die Ärzte bei 17 % der Männer und 11 % der Frauen bis zur Abklärung des Krankheitsbildes.

Die Häufigkeitsverteilung der Gesamtverzögerungszeiten ergibt sich nicht einfach aus der Addition der für die 1. und 2. Verzögerungszeit gefundenen Werte, da verschiedene Kombinationen möglich sind. Außerdem liegen hier zusätzlich Angaben von einigen Patienten vor, bei denen der Zeitpunkt des 1. Arztbesuches nicht ermittelt werden konnte.

Bei 32 % der Männer und 46 % der Frauen bestand die Krankheit vor Diagnosestellung nur 0 bis 3 Monate, 4 bis 6 Monate verstrichen bei 35 % bzw. 21 % der Patienten, bis die Diagnose gestellt wurde, 7 bis 12 Monate bei 13 bzw. 33 %. Bei 19 % der Männer betrug die Gesamtverzögerungszeit sogar über ein Jahr.
Da heute eine Heilung bei frühzeitig einsetzender Therapie und noch lokalisiertem Befall für möglich gehalten wird, sollte man sich bemühen, die Verzögerungszeit möglichst zu verkürzen.





3. Stadium bei Diagnose

Die Stadieneinteilung erfolgte gemäß den Vorschlägen der Konferenz in Rye, N.Y., 1965 nachträglich aufgrund der Angaben in den Krankenblättern. Es wurden nur Stadienangaben von Patienten ausgewertet, die vorher noch nicht behandelt worden waren, so daß die gefundene Häufigkeitsverteilung der bei Diagnosestellung entsprechen dürfte.

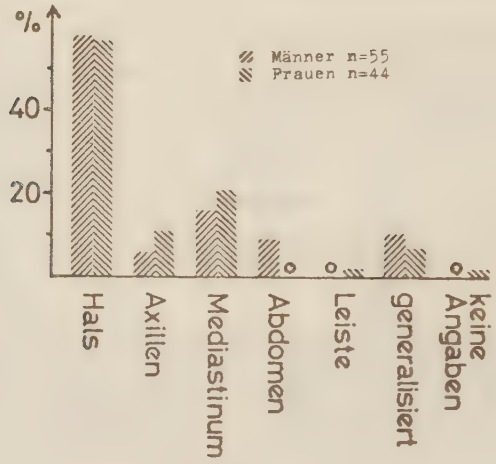
Im Stadium I befanden sich 19 % der Männer und 4 % der Frauen, im Staium II 4o % bzw. 62 %, im Stadium III 22 % bzw. 18 % und im Stadium IV 19 % bzw. 18 %. Es befanden sich also etwas mehr Frauen (66 %) als Männer (59 %) in den lokalisierten Stadien.

4. Befallene Lymphknotenregionen

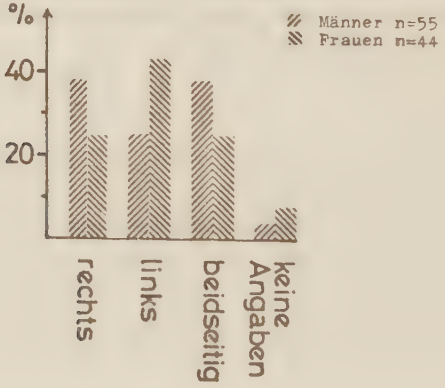
Bei der Untersuchung der Erstmanifestation der Lymphogranulomatose zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine deutliche Bevorzugung der Halsregion (Männer 58 %, Frauen 57 %). Axillen und Mediastinum waren bei den Frauen mit 11 % und 21 % häufiger betroffen als bei den Männern (6 % und 19 %). Generalisierter und abdomineller Befall war beim männlichen Geschlecht stärker vertreten (11 % und 9 % gegenüber 7 % und 0 % bei den Frauen).

Die rechte Körperhälfte war bei den Männern häufiger betroffen (38 %) als die linke (25 %), oft waren aber beide Körperhälften gleichzeitig befallen (38 %). Unter beidseitigem Befall subsumieren sich unter anderem alle generalisierten und abdominellen Formen. Da diese bei Frauen seltener bzw. nicht vorkamen, ist verständlich, daß beidseitiger Befall bei Frauen nicht so häufig zu finden war (25 %). Im übrigen war bei den Frauen unseres Krankengutes die linke Körperhälfte bevorzugt betroffen (43 % gegenüber 25 %).

Sitz der befallenen Lymphknoten



Seite der befallenen Lymphknoten



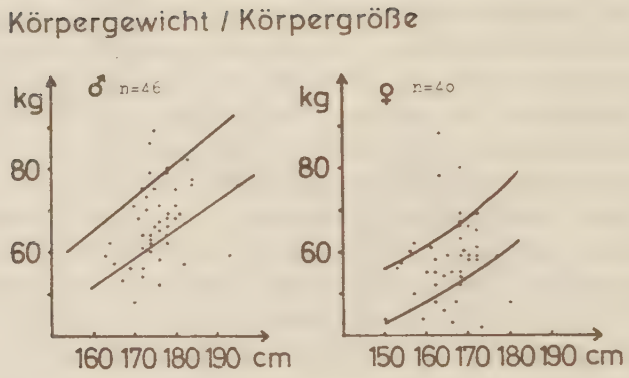
5. Histologie

Die histologische Klassifizierung wurde aus den Untersuchungsbefunden der Pathologie oder sonstigen Angaben in den Krankenblättern übernommen. Die Untersuchungen erfolgten hauptsächlich im pathologischen Institut der Universität Tübingen (damaliger Direktor: Professor Dr. Letterer). Die Einteilung erfolgte nach JACKSON und PARKER (1944b) in Paragranulom, Granulom und Sarkom. Von anderen Autoren (LUKES, BUTLER 1966) wurde eine Einteilung vorgeschlagen, die besser mit den klinischen Stadien korrelierbar ist und eine Aussage über die Prognose erlaubt. Im Rahmen dieser Arbeit war es jedoch nicht möglich, die histologischen Präparate noch einmal durchzusehen und in dieser Form zu klassifizieren.

Bei weitaus der größten Zahl der Patienten wurde ein HODGKIN-Granulom diagnostiziert (92 % der Männer, 97 % der Frauen). Bei 3 % der Männer fand man ein Paragranulom, ein Sarkom in keinem Falle. Bei einigen Patienten (5 % bzw. 3 %) fand man ein unklares Bild, so daß nur ein Verdacht auf Lymphogranulomatose geäußert wurde.

6. Zusätzliche Erkrankungen

An zusätzlichen Erkrankungen fand man je einmal: chronische Osteomyelitis, Ulcus venticuli, kombiniertes rheumatisches Mitralvitium, Amyloidose, Prostataadenom und Lymphknotentuberkulose bei den Männern; Asthma bronchiale, Recurrensparese und Thrombophlebitis bei den Frauen.



7. Körpergewicht und Körpergröße

Zur Beurteilung von Gewicht und Körpergröße wurde das in den Wissenschaftlichen Tabellen, Geigy, 7. Auflage 1968, S. 7o1, angegebene Idealgewicht Erwachsener zugrunde gelegt. Als obere Normgrenze wurde das höchste für schweren Körperbau angegebene und als untere Grenze das niedrigste für leichten Körperbau angegebene Gewicht festgesetzt. In diesem Rahmen waren 11 % der Männer und 15 % der Frauen übergewichtig, 24 % der Männer und 17 % der Frauen untergewichtig. Bei den übrigen war das Gewicht der Körpergröße angemessen. Ein gehäufter Krankheitsbefall von Über- und Untergewichtigen ließ sich also nicht feststellen. Die relativ häufige Untergewichtigkeit war sicher in den meisten Fällen schon eine Folge der Krankheit. Auch die Größe unserer Patienten scheint der der Normalbevölkerung zu entsprechen. Es

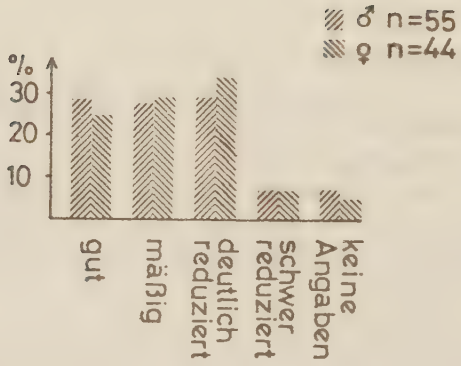
fand sich eine Häufung zwischen 17o und 18o cm bei den Männern und zwischen 16o und 17o cm bei den Frauen.

8. Allgemeinzustand und Beeinträchtigung

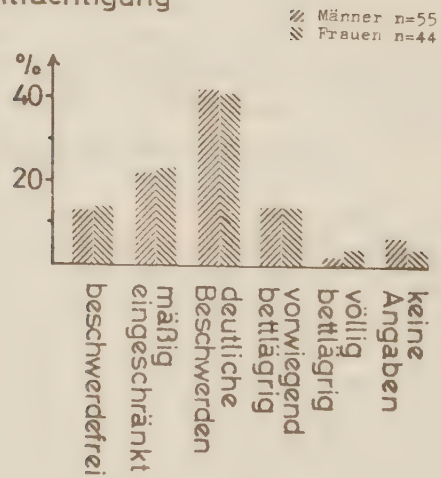
Je 29 % der männlichen Patienten zeigten einen guten, mäßigen und deutlich reduzierten Allgemeinzustand, während sich bei den Frauen ein leichter Anstieg von 25 % in gutem und zu 34 % in deutlich reduziertem Allgemeinzustand fand. Ein schwer reduzierter Allgemeinzustand wurde selten gefunden (je 7 %).

Auch die Häufigkeitsverteilung auf die verschiedenen Grade von Beeinträchtigung ist für beide Geschlechter etwa gleich. Wohlbefinden gaben nur 13 % bzw. 14 % der Patienten an, mäßig eingeschränkt fühlten sich 22 % bzw. 23 %, und über deutliche Beschwerden klagten 42 % bzw. 41 % der Patienten. Bettlägerigkeit hingegen kam seltener vor: 14 % der Patienten mußten die meiste Zeit im Bett verbringen, 2 % bzw. 4 % waren völlig ans Bett gefesselt.

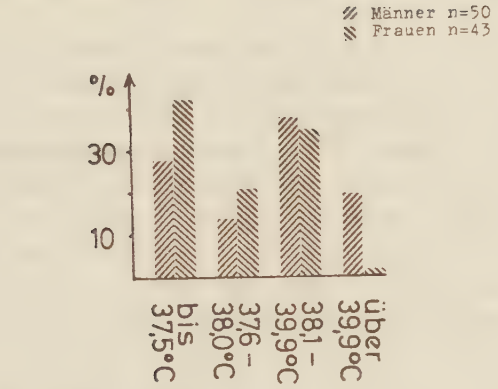
Allgemeinzustand



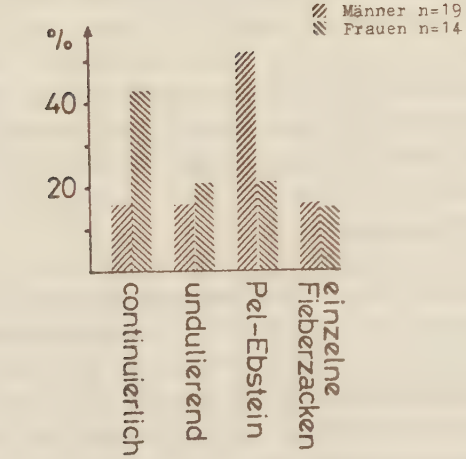
Beeinträchtigung



Temperatur



Fiebertyp



9. Temperatur und Fiebertyp

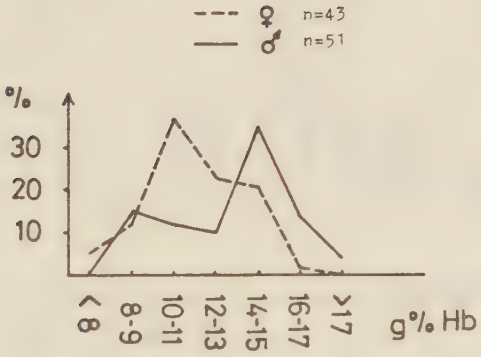
28 % der Männer und 42 % der Frauen waren fieberfrei, d. h. sie hatten Temperaturen bis höchstens 37,5° C. Fieber bis zu 38° C hatten 14 % bzw. 21 % der Patienten. Bei gut einem Drittel wurden Temperaturen zwischen 38,o und 39,9° C gemessen. Noch höheres Fieber hatten 2o % der Männer, aber nur 2 % der Frauen. Die Frauen waren also häufiger fieberfrei und hatten wesentlich seltener sehr hohe Temperaturen. Dies ist als Hinweis auf die bessere Prognose für Frauen zu werten.

Die Verteilung auf die verschiedenen Fiebertypen bestätigt dies: Continua, die in dieser Untersuchung bei kurz überlebenden Patienten nur selten gefunden wurden, waren bei den Frauen mit 43 % fast dreimal so häufig wie bei den Männern (16 %). Der Pel-Ebsteinsche Fiebertyp, dem eine schlechte Prognose zugeordnet wird, wurde bei den Männern mehr als doppelt so häufig gefunden (52 %) wie bei den Frauen (21 %). Undulierendes Fieber (16 %, 21 %) und einzelne Fieberzacken (16 %, 15 %) wurden bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig angetroffen.

1o. Laboruntersuchungen

Etwa die Hälfte unserer Patienten hatte eine Anämie. Bei 47 % der Männer lag die Hämoglobinkonzentration im Blut unter 14g%, bei 54 % der Frauen unter 12g%. Weniger als 1og% Hämoglobolin wurde bei 14 % bzw. 16 % der Patienten gefunden. Der Prozentsatz der Patienten, der eine Anämie hatte, war nur wenig größer als der der schon vorbehandelten Patienten (33 % der Männer, 46 % der Frauen). Dies entspricht der Beobachtung, daß eine Anämie zu Beginn der Erkrankung nicht häufig ist, sich aber im Verlauf des Leidens in fast allen Fällen einstellt.

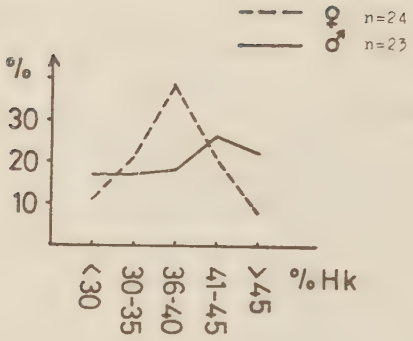
Hämoglobin



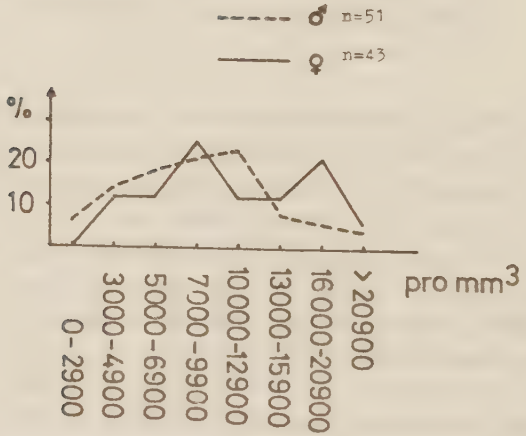
38 % der Frauen hatten einen Hämatokrit von 36 bis 4o %, Werte darüber (29 %) und darunter (33 %) waren seltener. Bei den Männern bestand eine weniger deutliche Kumulation auf einen Wert. Hämatokritwerte von unter 3o %, 3o bis 35 % und 36 bis 4o % kamen je zu 18 % bzw. 19 % vor. Das Maximum (26 %) lag bei einem Hämatokrit von 41 bis 45 %. Werte darüber wurden noch bei 22 % der Patienten gefunden.

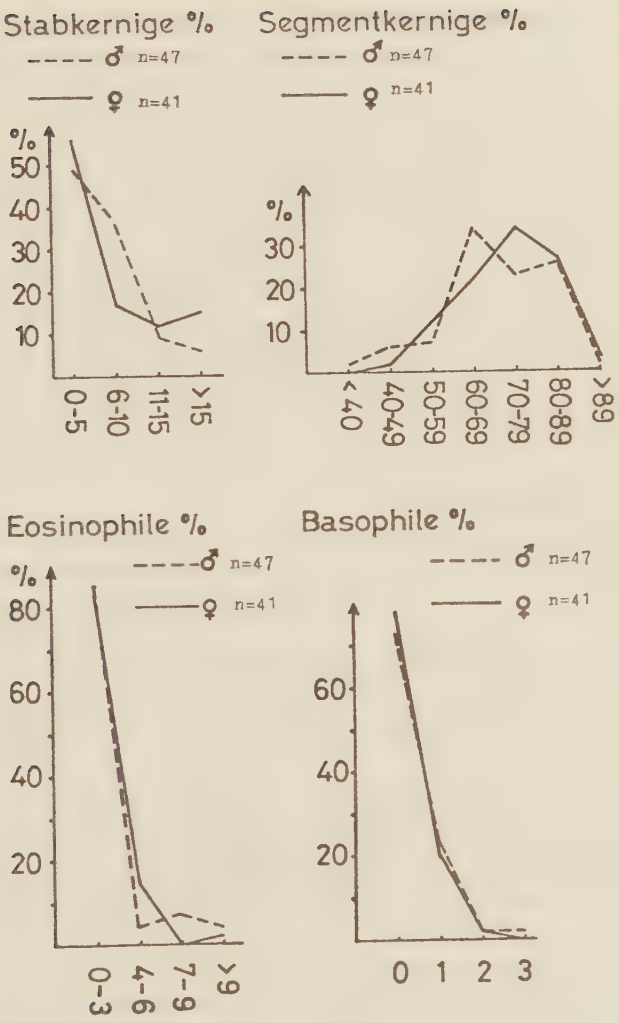
Die Anzahl der Leukozyten pro mm^3 Blut lag für etwa die Hälfte der Patienten (53 % der Männer, 49 % der Frauen) zwischen 3ooo und 99oo. Leukopenien von weniger als 3ooo weißen Zellen pro mm^3 kamen bei 6 % der Männer vor, bei den Frauen in keinem Fall. Leukozytosen (über 99oo) wurden bei 41 % der Männer und 51 % der Frauen gefunden.

Hämatokrit

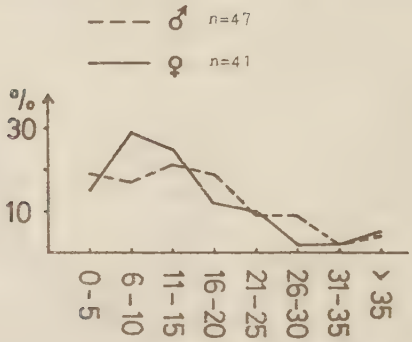


Leukozyten

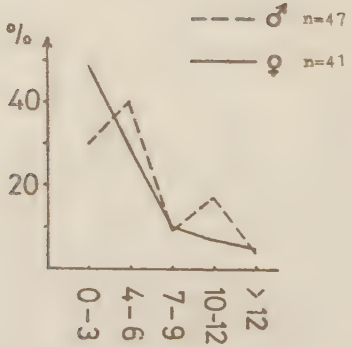



Stabkernige %
♂ n=47
♀ n=41
%
50
40
30
20
10
0-5
6-10
11-15
>15
Segmentkernige %
♂ n=47
♀ n=41
%
30
20
10
<40
40-49
50-59
60-69
70-79
80-89
>89
Eosinophile %
♂ n=47
♀ n=41
%
80
60
40
20
0-3
4-6
7-9
>9
Basophile %
♂ n=47
♀ n=41
60
40
20
0
1
2
3

Lymphocyten %



Monocyten %



Eine Linksverschiebung (mehr als 5 % Stabkernige) wurde bei 51 % der Männer und 44 % der Frauen im Differentialblutbild gefunden. Mehr als 15 % Stabkernige hatten 6 % bzw. 15 % der Patienten im Blutausstrich. Die Segmentkernigen waren entsprechend bei 8 % der Männer und 2 % der Frauen unter 5o % vermindert. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (51 % bzw. 64 %) wurden über 7o % Segmentkernige gefunden.

Eine Eosinophilie (über 6 %), die als typisch für die Lymphogranulomatose gilt, lag nur bei 11 % der Männer und 2 % der Frauen vor. 85 % bzw. 83 % unserer Patienten hatten nur O bis 3 % Eosinophile im Differentialblutbild.

Die Basophilen lagen bei fast allen Patienten (96 % bzw. 98 %) im Normbereich (O bis 1 %). Bei den übrigen Patienten fand man maximal 3 % Basophile.

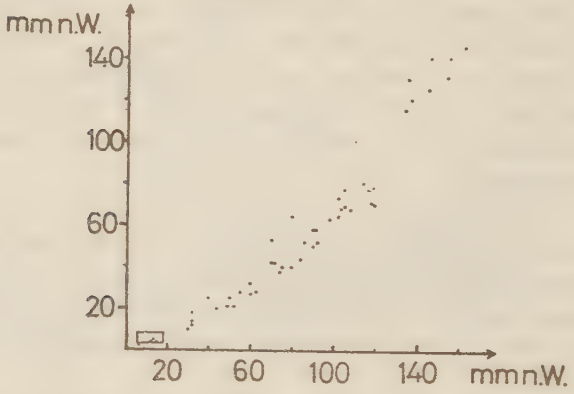
7o % bzw. 78 % der Patienten wiesen normale Monozytenzahlen auf (bis zu 6 %). Eine Monozytose von 1o % und mehr fand man bei 21 % der Männer und 12 % der Frauen.

Bei sehr vielen Patienten wurde eine Lymphopenie festgestellt. Nur 15 % der Männer und 9 % der Frauen zeigten Lymphozytenzahlen von über 25 %. Bei 19 % bzw. 15 % der Patienten lag eine extreme Lymphozytenverminderung auf O bis 5 % vor.

Die Blutkörperchensenkung war bei fast allen Patienten beschleunigt. Bei 16 % der Männer und 23 % der Frauen betrug die Senkung nach einer Stunde über 1oo mm n.W.. Eine Senkungsbeschleunigung zwischen 5o und 1oo mm in der 1. Stunde wurde bei 39 % der Männer und 5o % der Frauen gefunden. Werte im Normbereich hatten nur 6 % bzw. 2 % der Patienten. Bei einem Mann war die Senkung leicht verlangsamt. Wie die Abbildungen zeigen, waren die Ein-

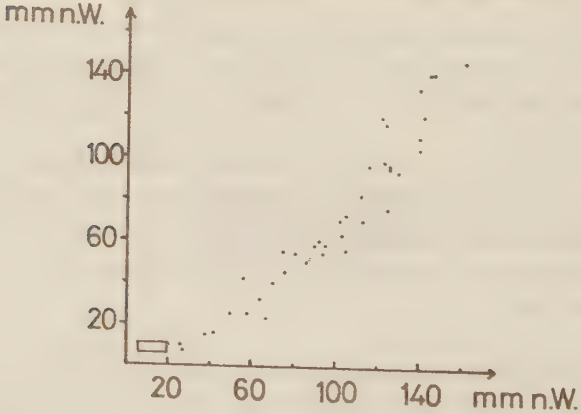
BSG, Männer, n=51

Ordinate: 1h-Wert, Abszisse: 2h-Wert



BSG, Frauen, n=40

Ordinate: 1h-Wert, Abszisse: 2h-Wert

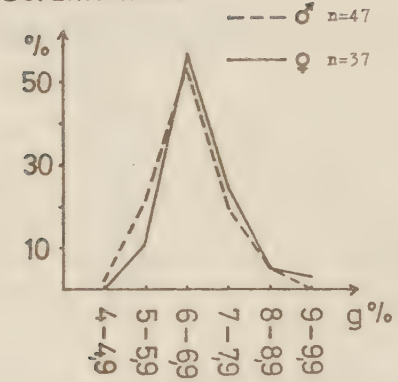


und Zweistundenwerte im allgemeinen proportional erhöht, denn die Punkte der Diagramme streuen angenähert um eine Gerade.

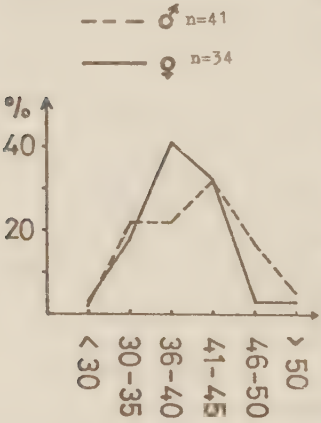
Das Schaubild über die Eiweißkonzentration im Serum zeigt für beide Geschlechter einen steilen Anstieg von 2 % bzw. 0 % bei 4,0 bis 4,9g% auf 53 % bzw. 57 % bei 6,0 bis 6,9g% und einen etwa ebenso steilen Abfall auf 5 % bei 8,0 bis 8,9g% und 3 % bzw. 0 % bei 9,0 bis 9,9g%. Das Serumeiweiß ist also in den meisten Fällen leicht erniedrigt.

Bei der damals noch angewendeten Papierelektrophorese waren die Werte gegenüber den heutigen Normalwerten zugunsten der Albumine verschoben. Trotzdem sollten die Albumine einen Anteil von etwa 50 % haben. Bei unseren Patienten waren die Albumine meist vermindert. Werte von 45 % und mehr wurden nur bei 22 % der Männer und 6 % der Frauen gefunden. Die Fraktion der $alpha_1$-Globuline, die bei der Papierelektrophorese einen Anteil von 5 bis 8 % des Serumeiweißes haben soll, war bei 29 % der Männer und 27 % der Frauen auf über 9 % erhöht. Noch häufiger waren die $alpha_2$-Globuline erhöht: Werte über 15 % (normal: 8 bis 13 %) wurden bei 44 % der Männer und 29 % der Frauen gefunden. Das Maximum lag bei beiden Geschlechtern an der oberen Normgrenze (13 - 15 % bei 32 % der Männer, 59 % der Frauen). Werte unter 10 % wurden nur selten gefunden (2 % bzw. 3 %). Bei den ß-Globulinen (normal: 11 bis 17 %) fand man nur bei wenigen Patienten eine Vermehrung (über 18 % bei 12 % der Männer und 6 % der Frauen). Eine leichte Verminderung der gamma-Globuline (normal: 15 bis 25 %) fand man bei 19 % der Männer und 9 % der Frauen, eine Vermehrung auf über 25 % bei 17 % der Patienten. Insgesamt lagen die gamma-Globulinwerte der Frauen durchschnittlich etwas höher als die der Männer.

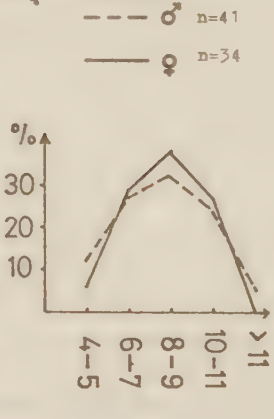
Serumeiweiß



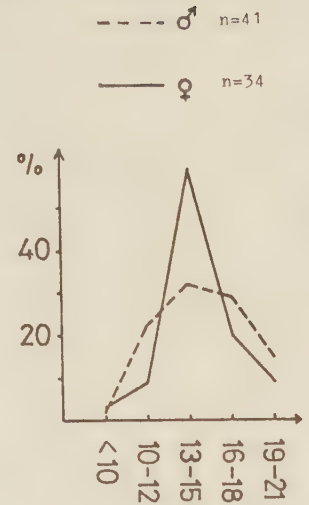
Relativprozent
Albumin



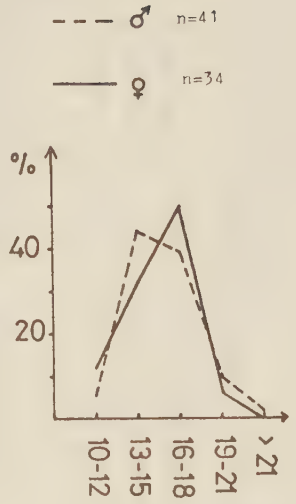
Relativprozent
α_1-Globulin



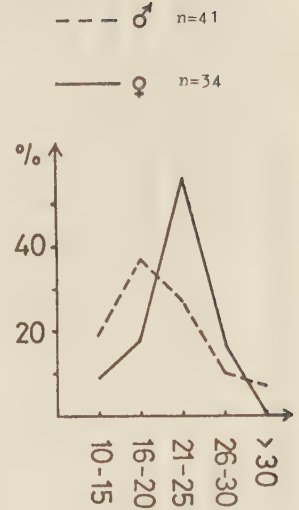
Relativprozent
α_2-Globulin



Relativprozent
β-Globulin



Relativprozent
γ-Globulin



11. Stadium und Lebenserwartung

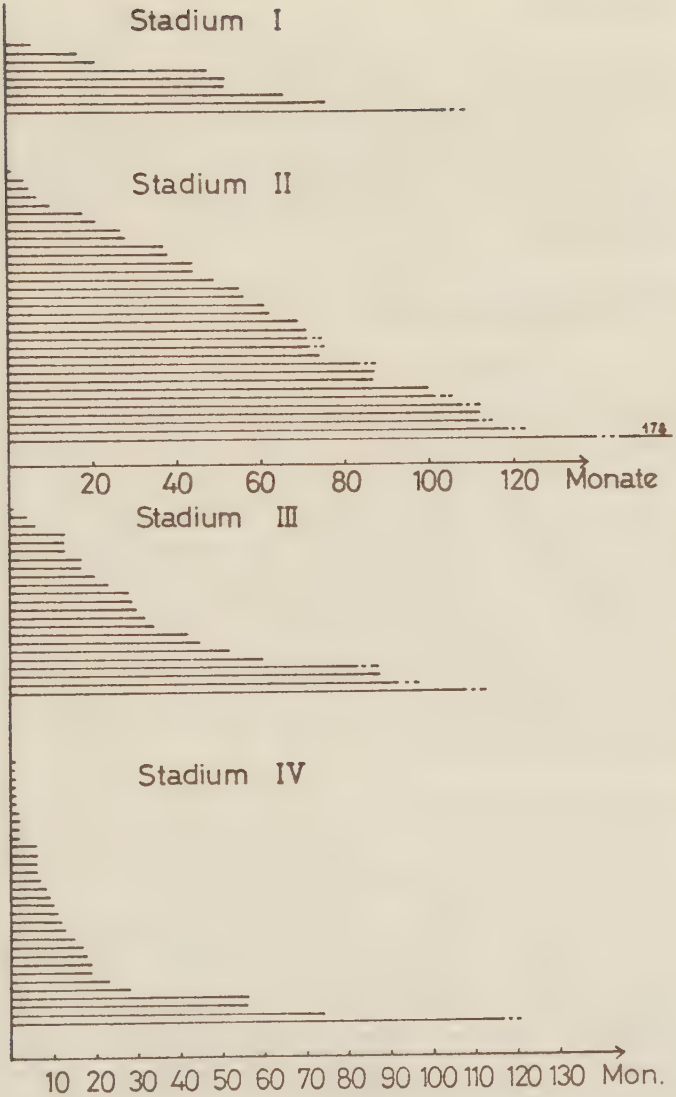
Wir untersuchten, wie lange die Patienten nach der Feststellung eines bestimmten Stadiums noch lebten. Dabei zeigte sich, daß zwar die durchschnittliche Lebenserwartung bei Stadium IV wesentlich kürzer war als bei Stadium I und II, daß aber bei allen Stadien sehr kurze und lange Überlebenszeiten vorkamen.

Bei Stadium I (9 Patienten) betrug die durchschnittliche Lebenserwartung 79,1 Monate, die mediane 52 Monate. Aus dieser Gruppe starb der 1. Patient nach 6 Monaten, der letzte lebt noch und überlebte bisher 1o5 Monate.

Bei Stadium II betrug die durchschnittliche wie die mediane Lebenserwartung 61 Monate, der 1. Patient starb nach einem Monat, die längste Überlebenszeit betrug 178 Monate. Aus dieser Gruppe leben noch 7 Patienten.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei Stadium III betrug 37 Monate, die mediane 29 Monate. Die kürzeste betrug einen Monat, die längste bisher 1o9 Monate.
3 der 23 Patienten leben.

Von 33 Patienten mit Stadium IV betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 17,1 Monate, die mediane 9.
Die kürzeste (6 Patienten) betrug 1 Monat. Ein Patient lebt noch, seit bisher 117 Monaten. Bei ihm lag ein Befall des Sternums vor, der durch kontinuierliche Ausbreitung bei primärem Mediastinalbefall entstanden war.


Stadium I
Stadium II
178
20 40 60 80 100 120 Monate
Stadium III
Stadium IV
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 Mon.

II. Diskussion

Im ersten Teil der Arbeit wurden die Erstuntersuchungen von 99 Patienten ausgewertet, die 1960 bis 1965 unter der Diagnose Lymphogranulomatose in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Hierbei wurde besonders auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern geachtet.

1. Geschlechterverhältnis

In unserem Krankengut zeigte sich der von den meisten Autoren beobachtete bevorzugte Befall des männlichen Geschlechtes (55,5 % Männer). Ein ähnliches Geschlechterverhältnis fanden MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) und HEILMEYER und Mitarbeiter (1957), während bei den meisten Untersuchungen die Bevorzugung der Männer deutlicher hervortritt (GROSS, ZACH, SCHULTEN 1966; MacMAHON 1966; EDER, ZAGEL 1962; UDDSTRÖMER 1934; JACKSON, PARKER 1944a und andere). Demgegenüber fanden HOHL, SARASIN und BESSLER (1951) und noch wenige ältere Untersucher (BABAIANTZ, DAUTWITZ zitiert nach STERNBERG 1937) ein Überwiegen der Frauen.

2. Erkrankungsalter

Das Maximum der Erkrankungsgefährdung wird in der Literatur übereinstimmend im 3. Lebensjahrzehnt gesehen. Dies fand sich auch bei unserem Krankengut. Ebenso wie MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) konnten auch wir den von vielen Autoren beschriebenen 2. Erkrankungsgipfel im höheren Alter nicht feststellen (MacMAHON 1966; DÖRKEN 1966; GROSS, ZACH und SCHULTEN 1966; SCHINZ und REICH 1962). SCHINZ und REICH (1962) fanden die Erkrankungsgefährdung für Männer im höheren Alter doppelt so groß wie für Frauen. Bei unseren allerdings relativ wenigen Patienten zeigte sich kein Geschlechterunterschied.

3. Verzögerungszeit

MacMAHON (1966) äußerte die Vermutung, Frauen achteten mehr auf Lymphknotenschwellungen und gingen regelmäßiger zum Arzt als Männer; deshalb würde ihre Krankheit in einem früheren Stadium diagnostiziert. Bei unseren männlichen und weiblichen Patienten war die 1. Verzögerungszeit etwa gleich lang, so daß diese Vermutung nach unseren Befunden nicht unterstützt werden kann. Auch die Ausbreitung der Erkrankung bei Diagnosestellung war für Frauen nur wenig günstiger.

Wir fanden für Männer eine längere iatrogene Verzögerungszeit. Da man annehmen muß, daß die Qualität der Ärzte, die Männer und Frauen aufsuchten durchschnittlich gleich war, bietet sich die Vermutung an, daß bei Männern die Krankheit möglicherweise schwerer zu diagnostizieren war, weil sie ohne sicht- oder tastbare Lymphknotenschwellungen begann. Z. B. fanden wir nur bei Männern primär abdominellen Befall, bei Frauen dagegen nicht.

PETERS, ALISON und BUSH (1966) konnten keinen Geschlechterunterschied in der Krankheitsdauer vor Diagnosestellung finden, während bei unserem Krankengut durch die längere 2. Verzögerungszeit die durchschnittliche Gesamtverzögerungszeit bei Männern länger war als bei Frauen.

4. Lokalisation

Bei knapp 6o % unserer Patienten trat die Erkrankung zuerst durch Lymphknotenschwellungen am Hals in Erscheinung. Die Erstmanifestation an den Halslymphknoten wird allgemein in 5o - 8o % der Fälle gefunden (MUSSHOFF und Mitarbeiter 1966; ULTMANN 1966; GROSS und Mitarbeiter 1966; HEILMEYER und Mitarbeiter 1957 und andere). Deswegen halten manche Autoren unter der Voraussetzung einer uni-

lokulären Entstehung der Erkrankung den Nasenrachenraum für die Eintrittspforte eines möglichen Erregers. Sie nehmen einen "Primärtumor" im Pharynx an (MUSSHOFF und Mitarbeiter 1966; HEALY, AMORY und FRIEDMAN 1955).

Möglicherweise hat die Lokalisation einen Einfluß auf die unterschiedliche Prognose für Männer und Frauen. Wir fanden bei Männern häufiger generalisierten und abdominellen Befall, dem eine schlechtere Prognose zugeordnet wird. Beim abdominellen Befall ist die Verlaufsdauer sicher zum großen Teil deshalb kürzer als bei anderen Formen, weil er erst in einem fortgeschrittenem Stadium in Erscheinung tritt (EDER, ZAGEL 1962). Die Schwierigkeit liegt darin, den Erkrankungsbeginn festzulegen. Das Auftreten von Symptomen, bzw. deren Feststellung, ist von vielen Faktoren abhängig und nicht unbedingt mit dem Beginn der Erkrankung gleichzusetzen.

Dem bei unseren Patientinnen häufiger angetroffenen mediastinalen Befall wird auf Grund der dort angetroffenen histologischen Form - Noduläre Sklerose - eine günstige Prognose zugeschrieben (LUKES, BUTLER, HICKS 1966; HENRY 197o).

Bei den Männern war die rechte, bei den Frauen die linke Körperhälfte bevorzugt befallen. FINKBEINER, CRAVER und DIAMOND (1954) fanden beim Vergleich von Patienten, die über 1o Jahre und unter 6 Monate überlebt hatten, einen signifikant häufigeren Befall der linken oberen Halslymphknoten bei der lang überlebenden Gruppe und einen häufigeren Befall der abdominellen, inguinalen und rechtsseitig axillären Lymphknoten bei der kurz überlebenden Gruppe.

5. Laboruntersuchungen

GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966) fanden zu Beginn der Er-

krankung bei 18 % der Patienten eine Anämie, die sie als Eisenmangelanämie durch Fixation des Eisens in den gewucherten Zellen deuten. Von unseren Patienten hatte etwa die Hälfte eine Anämie, während HEILMEYER, MÖSSNER und HUNSTEIN (1957) nur bei 18 % normale Hämoglobinwerte feststellten. Auch ULTMANN gibt an, daß eine Anämie häufig anzutreffen sei. In 1o % sei sie durch chronischen Blutverlust verursacht. Eine hämolytische Anämie sei im lokalisierten Stadium selten, trete aber im Spätstadium bei 8o % der Patienten auf (ULTMANN und Mitarbeiter 1966).

Eine Eosinophilie, die nach Lehrbuchangaben häufig sein soll (z. B. BEGEMANN und HARWERTH 1971: 3o %), fanden HEILMEYER und Mitarbeiter in 23,5 % der Fälle. Bei 16 % unserer Patienten wurden mehr als 3 % Eosinophile im Differentialblutbild gezählt, was etwa dem Befund von GROSS,ZACH und SCHULTEN (1966) entsprechen dürfte (13 % mehr als 4 % Eosinophile).

Wir fanden bei Männern häufiger als bei Frauen eine Linksverschiebung der Neutrophilen und eine Monozytose. Beide sind nach MUSSHOFF und Mitarbeitern (1966) prognostisch ungünstige Faktoren.

In der Elektrophorese war bei den meisten Patienten die Albuminfraktion vermindert, was hauptsächlich durch eine verminderte Synthese verursacht sein soll (WALDMANN, TRIER, FALLON zitiert nach ULTMANN und Mitarbeiter 1966). Dem entspräche die bei etwa 7o % unserer Patienten gefundene Verminderung des Serumeiweißes unter 7g%. Eine Vermehrung der $alpha_1$-Globuline zeigten knapp 3o %, eine Vermehrung der $alpha_2$-Globuline 44 % der Männer, aber nur 29 % der Frauen. Eine Erhöhung der $alpha_2$-Globuline soll mit starker Progredienz und Rezidivneigung der Erkrankung einhergehen (BEGEMANN 197o). Danach wäre bei den Männern eine stärkere Aktivität der Erkrankung an-

zunehmen, die die ungünstigere Prognose bewirkt. Andere Autoren fanden eine Steigerung der alpha- bzw. $alpha_2$-Globuline in über 7o % der Fälle (GROSS, ZACH, SCHULTEN 1966; ULTMANN 1966). Eine Verminderung der gamma-Globuline, die hauptsächlich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftreten soll (HOFFBRAND zitiert nach ULTMANN und Mitarbeiter 1966), fanden wir bei 19 % der Männer und 9 % der Frauen. ULTMANN und Mitarbeiter (1966) geben nach absoluten Messungen eine Rate von 5o % für die Verminderung und 4o % für die Vermehrung der gamma-Globuline an, die wir nur bei 17 % der Patienten feststellen konnten.

6. Stadium und Lebenserwartung

Die Ausbreitung der Erkrankung wird in der Literatur übereinstimmend als wichtiges oder sogar wichtigstes prognostisches Zeichen angesehen. LUKES und Mitarbeiter (1966) und PETERS und MIDDLEMISS (1958) fanden deutliche Unterschiede in den 5 - und 1o-Jahres-Überlebensraten für die Stadien I bis III nach PETERS (1965), wobei das Stadium II nach PETERS in der Stadieneinteilung nach Rye teils dem Stadium I, teils dem Stadium II zuzuordnen ist. In einer Untersuchung von MUSSHOFF und BOUTIS (1969) fand sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten für Stadium I und II (nach Rye). In unserer Untersuchung war die Lebenserwartung für Stadium I und II ebenfalls etwa gleich. Bei allen Autoren findet man aber einen deutlichen Abfall der Überlebensraten von den lokalisierten Stadien zu Stadium III und besonders zu Stadium IV. Er wurde auch in unserer Untersuchung deutlich.

Es sind mit den Stadien sicher statistisch unterschiedliche Überlebenszeiten verknüpft. Die Streubreite ist aber nach unseren Befunden derart groß, und zwar für alle

Stadien etwa gleich groß, daß man für den einzelnen Patienten aus dem Stadium keine Prognose stellen kann.

C. Prognosefaktoren

I. Ergebnisse

Die Patienten wurden nach der Überlebenszeit in 4 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Überlebenszeit unter 2 Jahren
Gruppe 2: Überlebenszeit 2 und 3 Jahre
Gruppe 3: Überlebenszeit 4 und 5 Jahre
Gruppe 4: Überlebenszeit 6 Jahre und mehr

Als Überlebenszeit wurde die Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten von Krankheitssymptomen und dem Tode des Patienten definiert. Für Patienten, die bei Abschluß der Erhebungen noch lebten, wurde die bisherige Überlebenszeit bis zum 1.4.1971 berechnet. Da zwischen Erkrankungsbeginn und dem 1.4.1971 für alle Patienten mindestens 6 Jahre lagen, gehören alle noch lebenden Patienten (14) der 4. Gruppe an. Von einem Patienten konnte die Überlebenszeit nicht bestimmt werden, weil er ausgewandert war. Es blieben also die Untersuchungen von 98 Patienten für die Auswertung. Von jedem Patienten wurden sämtliche Erhebungsbögen ausgewertet. Es liegen also unterschiedlich viele Untersuchungen von den einzelnen Patienten zugrunde. Die Anfangsbefunde gehen hier noch einmal ein.

Die Patienten verteilten sich folgendermaßen auf die einzelnen Gruppen:

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Anzahl der Patienten	23	2o	19	36
Männer	2o	8	1o	16
Frauen	3	12	9	2o
Anzahl der Untersuch.	81	138	145	244
betreff. Männer	73	53	88	1o4
betreff. Frauen	8	85	57	14o

Auf jeden Patienten der 1. Gruppe entfielen durchschnittlich nur knapp 4 Untersuchungen, auf jeden der 4. Gruppe 7. Dies ist durch die längere Überlebenszeit verständlich.

1. Überlebenszeiten und Geschlechtsverteilung

Länger als 6 Jahre überlebten 37 % unserer Patienten, davon waren 45 % Männer, die übrigen Frauen. 23 % der Patienten überlebten ihren Erkrankungsbeginn keine 2 Jahre, von diesen waren 87 % Männer, nur 13 % Frauen. Von unseren weiblichen Patienten überlebten nur 7 % weniger als 2 Jahre, aber 45 % über 6 Jahre, während von den Männern 37 % innerhalb von 2 Jahren nach Krankheitsbeginn starben und nur 3o % länger als 6 Jahre überlebten. Auch bei den Frauen unseres Krankengutes bestätigte sich also die oft beschriebene bessere Prognose für Frauen, auf die schon bei der Auswertung der Anfangsbefunde mehrere Hinweise vorlagen.

2. Histologie

Pro Patient wurden durchschnittlich ein bis zwei histologische Untersuchungen vorgenommen. Das Untersuchungsmaterial stammte hauptsächlich von Lymphknotenbiopsien, zum kleineren Teil wurde es bei Sektionen gewonnen.

Bei den 23 Patienten der 1. Gruppe fand man 27mal ein HODGKIN-Granulom, je einmal ein Paragranulom und ein Sarkom. Der Befund Paragranulom wurde bei einer zweiten Biopsie vom selben Patienten nicht mehr erhoben. In der 2. Gruppe mit 2o Patienten diagnostizierte man 29mal ein Lymphogranulom und zweimal ein Sarkom. Bei dem Untersuchungsmaterial der 3. Gruppe (19 Patienten) wurde zweimal ein unklares Bild gefunden, so daß nur Verdacht auf Lymphogranulomatose geäußert wurde. In beiden Fällen wurde die Diagnose durch eine weitere histologische Untersuchung gesichert. Außerdem fand man 22mal ein HODGKIN-Granulom und dreimal ein Sarkom. In der 4. Gruppe (36 Patienten) wurde ebenfalls zweimal Verdacht auf Lymphogranulomatose geäußert und später bestätigt. 46mal wurde ein Granulom, zweimal ein Sarkom gefunden. Bei der Sektion eines Patienten fand man einen Übergang in ein Retothelsarkom. Es ist auffällig, daß diese Entartung nur in der Gruppe mit der längsten Überlebenszeit auftrat. Ein histologisch nicht ausgeprägtes Bild bei Erkrankungsbeginn scheint ein Hinweis auf einen mehr chronischen Verlauf zu sein, denn es wurde bei Patienten, die weniger als 4 Jahre überlebten, nicht gefunden. Der histologische Befund HODGKIN-Sarkom wurde in allen Fällen am Sektionsmaterial erhoben. Bei 5 der 6 Fälle war früher histologisch ein HODGKIN-Granulom festgestellt worden. Es zeigt sich hier deutlich eine Entwicklung von Granulom zum Sarkom im Verlauf der Erkrankung.

3. Erkrankungsalter

Bei der Aufschlüsselung des Erkrankungsalters für die 4 Gruppen fand sich bei der 1. Gruppe eine Zweigipfligkeit mit dem ersten Maximum bei 21 bis 25 Jahren und dem zweiten bei 41 bis 45 Jahren. Von den übrigen Gruppen zeigte nur die zweite angedeutet 2 Gipfel: der erste lag bei 21 bis 3o Jahren, der zweite bei 36 bis 4o Jahren.

Erkrankungsalter

Gruppe 3 und 4 wiesen beide nur einen Gipfel in der 3. Dekade auf. Der Anteil von Patienten über 6o Jahren war in der 1. Gruppe mit 18 % auffällig, da er sonst sehr gering war (0 bis 5 %). Eine Tendenz läßt sich aus dem Schaubild deutlich sehen: Von Gruppe 1 zu Gruppe 4, also mit zunehmender Überlebenszeit, nahm der Anteil älterer Patienten deutlich ab. In Gruppe 1 waren 52 % der Patienten über 35 Jahre alt, in Gruppe 4 nur 12 %.

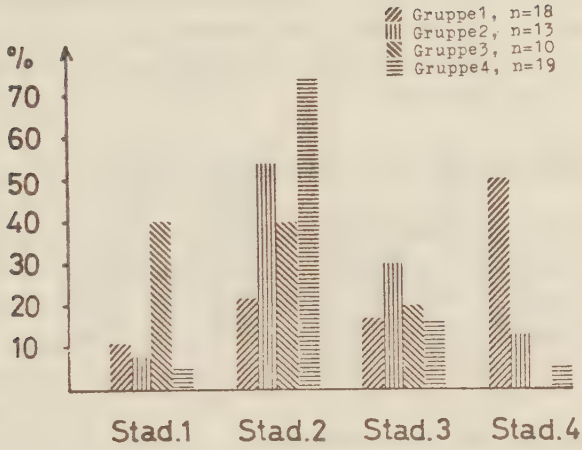
4. Stadium bei Diagnose

Als die Diagnose gestellt wurde, befanden sich 5o % der Patienten der 1. Gruppe schon in Stadium IV, nur 33 % in Stadium I und II. In den übrigen Gruppen zeigten die meisten Patienten bei Diagnosestellung noch keine generalisierte Ausbreitung der Erkrankung: Von Gruppe 2 befanden sich 62 % der Patienten in Stadium I und II, nur 13 % in Stadium IV. Bei Gruppe 3 und 4 hatten die lokalisierten Stadien sogar einen Anteil von 8o % bzw. 79 %, Stadium IV wurde bei 0 % bzw. 4 % der Patienten angetroffen.

5. Stadien bei sämtlichen Untersuchungen

Bei der Zusammenfassung sämtlicher Untersuchungen zeigte sich, daß die Häufigkeitsverteilung auf die einzelnen Stadien bei allen Gruppen etwa gleich war. Stadium I wurde bei 2 bis 3 % der Untersuchungen gefunden, mit Ausnahme der Gruppe 3, bei der durch den hohen Anteil von Stadium I zur Zeit der Diagnose dieses Stadium auch insgesamt häufiger vorkam (1o %). Stadium II wurde bei 11 bis 17 %, Stadium III bei 24 bis 32 % der Untersuchungen angetroffen. Bei etwa 4o % der Untersuchungen befanden sich die Patienten schon im IV. Stadium, die der 1. Gruppe sogar bei 53 %.

Stadium bei Diagnose



Stadien bei sämtlichen Untersuchungen

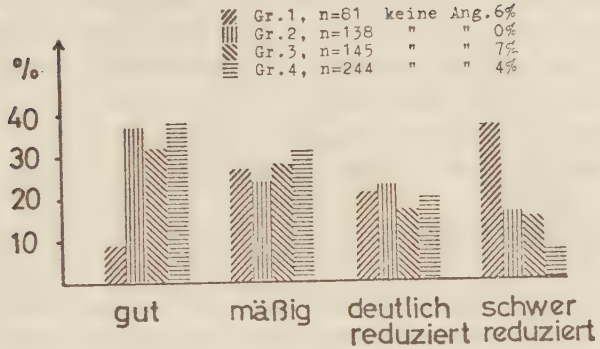
Diese Verteilung ergibt sich durch die Progredienz der Erkrankung. In den lokalisierten Stadien kommen die Patienten nur wenige Male zur Behandlung, während sie im generalisierten Endstadium am häufigsten der ärztlichen Hilfe bedürfen.

6. Allgemeinzustand und Beeinträchtigung

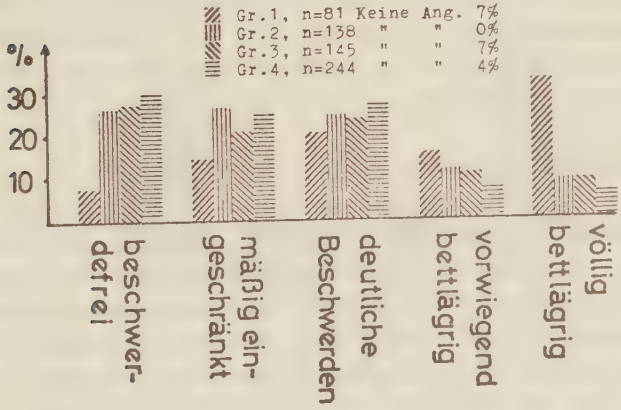
In gutem Allgemeinzustand befanden sich die Patienten der 1. Gruppe nur bei 1o % der Untersuchungen, die der übrigen Gruppen mehr als dreimal so häufig (32 - 38 %). Mäßiger und deutlich reduzierter Allgemeinzustand wurde bei allen Gruppen etwa gleich häufig angetroffen (24 % bis 31 %; 17 % bis 23 %). Schwer reduziert waren die Patienten der ersten Gruppe mit 37 % wesentlich häufiger als die übrigen (Gruppe 2: 16 %, Gruppe 3: 15 %, Gruppe 4: 7 %).

Die Verteilung der von den Patienten angegebenen Beeinträchtigung war innerhalb der Gruppen ähnlich wie beim Allgemeinzustand. Völlige Beschwerdefreiheit gaben die Patienten der 1. Gruppe nur bei 8 % der Untersuchungen an, die der anderen Gruppen bei 27 - 3o %. Leicht eingeschränkt fühlten sie sich bei 15 %, deutliche Beschwerden hatten sie bei 21 % der Untersuchungen. Die Patienten der anderen Gruppen fühlten sich mehr als doppelt so oft nur leicht eingeschränkt (Gruppe 2: 37 %, Gruppe 3: 31 %, Gruppe 4: 35 %) und hatten etwas häufiger deutliche Beschwerden (34 - 37 %). Dafür waren sie etwas seltener vorwiegend (Gruppe 1: 16 %, Gruppe 2: 12 %, Gruppe 3: 11 %, Gruppe 4: 7 %) und wesentlich seltener völlig bettlägrig (Gruppe 1: 33 %, Gruppe 2 und Gruppe 3: 9 %, Gruppe 4: 6 %).

Allgemeinzustand



Beeinträchtigung



Schwer reduzierter Allgemeinzustand und völlige Bettlägrigkeit wurden besonders kurz vor dem Tode der Patienten gefunden. Da bei Gruppe 1 2o % der Untersuchungen etwa zur Zeit des Ablebens der Patienten stattfanden, bei den übrigen Gruppen aber nur 6 % (Gruppe 2), 5 % (Gr.3) und 2 % (Gr. 4), wird der große Unterschied zwischen Gruppe 1 und den anderen drei Gruppen verständlich.

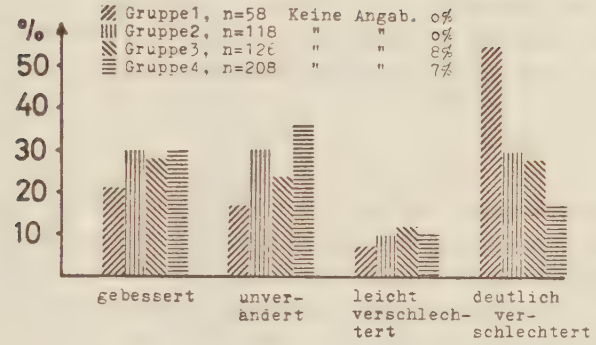
7. Krankheitsverlauf

Um ein Bild vom Krankheitsverlauf zu bekommen, wurde die Änderung des Allgemeinzustandes und des subjektiven Befindens bezogen auf die jeweils vorausgegangene Untersuchung notiert. Außerdem wurden Größenänderungen der befallenen Lymphknoten festgehalten. In den Erhebungen über die Erstuntersuchungen fanden sich hierüber natürlich keine Angaben, so daß die Zahl der ausgewerteten Untersuchungen jeweils um die Anzahl der Erstuntersuchungen vermindert ist.

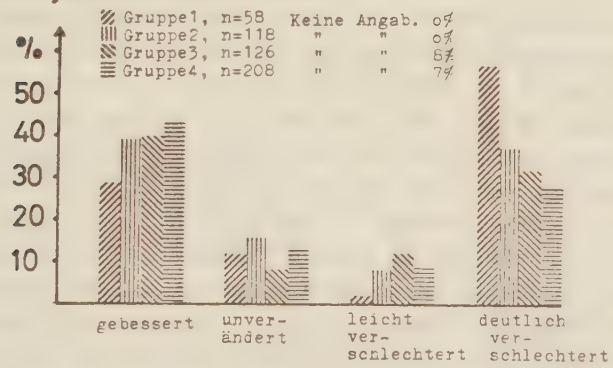
a. Allgemeinzustand und subjektives Befinden

Der Allgemeinzustand der Patienten der 1. Gruppe hatte sich bei nur 21 % der Untersuchungen gebessert, unverändert war er bei 17 %, nur gering verschlechtert bei 7 %. Eine deutliche Verschlechterung gegenüber der Voruntersuchung war bei über der Hälfte der Untersuchungen eingetreten. Bei den Patienten der anderen drei Gruppen fand man eine Besserung bei 28 - 3o % der Untersuchungen, keine Veränderung bei 3o % (Gruppe 2), 24 % (Gruppe 3) und 36 % (Gruppe 4), eine leichte Verschlechterung bei 1o bis 12 %. Eine deutliche Verschlechterung wurde bei den Patienten der 2. (3o %) und 3. Gruppe (28 %) nur etwa halb so häufig, bei denen der 4. Gruppe (17 %) noch wesentlich seltener gefunden.

Allgemeinzustand



Subjektives Befinden



Das subjektive Befinden entsprach etwa dem Allgemeinzustand. Allerdings wurde seltener angegeben, daß das Befinden unverändert wäre, dafür je etwas häufiger eine Besserung oder eine Verschlechterung.

b. Lymphknotenbefall

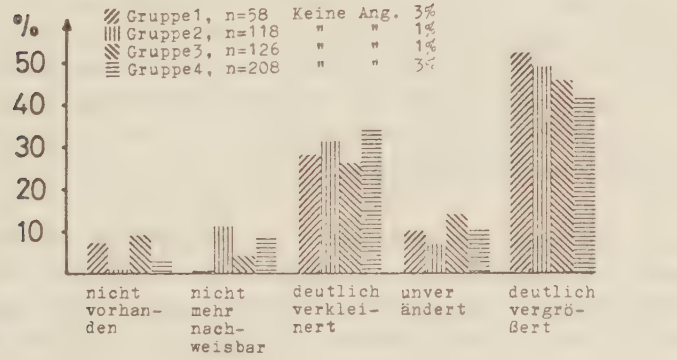
Die Größenänderung von befallenen Lymphknoten wird weniger als der Allgemeinzustand und das subjektive Befinden von äußeren Faktoren, die nicht mit der Grundkrankheit zusammenhängen, beeinflußt. Sie erlaubt Rückschlüsse auf die Progredienz der Erkankung und auf den Therapieerfolg.

In den meisten Fällen hatte sich der primäre Befall vollkommen zurückgebildet, es war auch kein Rezidiv an derselben Stelle aufgetreten. Die primär befallene Lymphknotengruppe war bei 91 % (Gruppe 2), 86 % (Gruppe 3) und 83 % (Gruppe 4) nicht mehr nachzuweisen. Bei Gruppe 1 war dies nur etwa halb so häufig der Fall (43 %). Deutlich verkleinert wurden die primär befallenen Lymphknoten bei 3 % (Gruppe 2) bis 9 % (Gruppe 1) der Untersuchungen gefunden. Keine Größenänderung an den Lymphknoten war bei Gruppe 2 bis 4 bei nur 2 - 4 % der Untersuchungen festzustellen, bei Gruppe 1 jedoch bei 16 %. Lokale Rezidive bzw. weiteres Wachstum der Lymphknoten fand man bei der 1. Gruppe in 1o %, bei den anderen Gruppen noch seltener (4 %). Auf Grund von primär generalisiertem Befall war bei 17 % der Untersuchungen der 1. Gruppe nicht festzustellen, welche Lymphknotengruppe die Krankheit zuerst erfaßt hatte. Insgesamt zeigte sich also bei der primär befallenen Lymphknotengruppe ein gutes Ansprechen auf die Therapie.

Alle sekundär befallenen Lymphknoten wurden als metastatischer Befall bezeichnet. Sein Auftreten kennzeichnet die Progredienz der Erkrankung.

Primär befallene Lymphknotengruppe

Metastatischer Befall



Nur selten war kein metastatischer Befall vorhanden (Gruppe 1: 7 %, Gruppe 2: 1 %, Gruppe 3: 9 %, Gruppe 4: 3 %). Das Stadium des lokalisierten Befalls scheint bei allen Gruppen etwa gleich schnell überschritten zu werden. Tatsächlich hatte sich die Krankheit bei den meisten Patienten beim ersten Krankenhausaufenthalt schon über die ursprüngliche Lokalisation ausgedehnt, und zwar für Gruppe 1, 2 und 4 in gleicher Weise, ohne daß sich die Gruppen in der durchschnittlichen Gesamtverzögerungszeit wesentlich unterschieden. Eine Ausnahme bildet nur Gruppe 3, bei der beim ersten Krankenhausaufenthalt in 4o % Stadium I diagnostiziert wurde.

Eine komplette Rückbildung sämtlichen metastatischen Befalls, ohne daß gleichzeitig an einer anderen Stelle neue Lymphknotenschwellungen auftraten, kam bei Gruppe 1 gar nicht zustande, aber auch bei den übrigen Gruppen nur selten (Gruppe 2: 11 %, Gruppe 3: 4 %, Gruppe 4: 8 %). Eine inkomplette Rückbildung wurde bei rund 3o % der Untersuchungen verzeichnet (Gruppe 1: 28 %, Gruppe 2: 31 %, Gruppe 3: 26 %, Gruppe 4: 34 %). Unverändert blieb der Befall bei etwa 1o % der Untersuchungen. Demgegenüber war eine deutliche Vergrößerung bzw. Vermehrung der befallenen Lymphknoten bei 52 % (Gruppe 1) bis 42 % (Gruppe 4) der Untersuchungen aufgetreten.

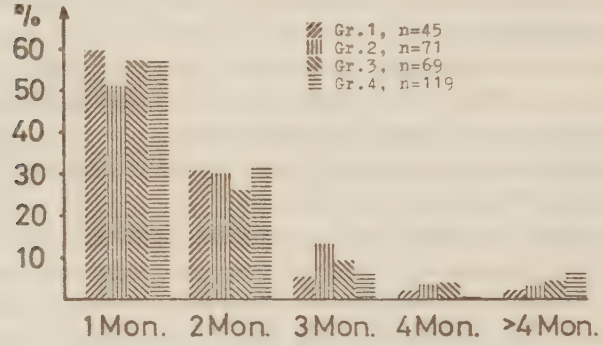
Da mit der hier angewendeten Einteilung Unterschiede im Ausmaß der Vergößerung und Vermehrung von Lymphknotenbefall nicht erfaßt wurden, scheinen sich die 4 Gruppen bezüglich des metastatischen Befalls kaum zu unterscheiden.

8. Dauer der Klinikaufenthalte

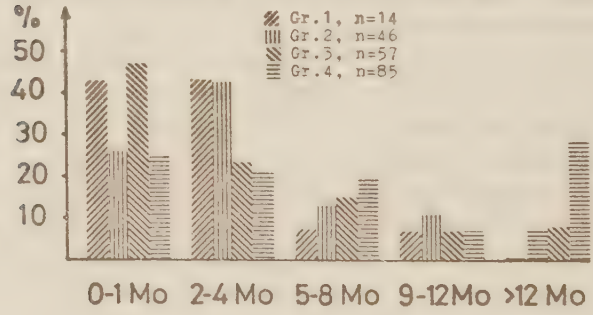
Die Klinikaufenthalte dauerten zu 5o bis 6o % nur bis zu einem Monat, zu etwa 3o % 2 Monate. 3 Monate blieben die Patienten bei 5 % (Gruppe 1), 13 % (Gruppe 2), 9 % (Gruppe 3)

und 6 % (Gruppe 4) der Aufenthalte in der Klinik, noch länger nur selten (4 - 8%). Die Patienten der 1. Gruppe scheinen also nicht, wie man erwarten könnte, durchschnittlich länger in der Klinik gewesen zu sein als die Patienten der anderen Gruppen, sondern sogar etwas kürzer. Die Dauer der Klinikaufenthalte ist aber zum Teil falsch erfaßt worden, da manchmal während eines Aufenthaltes eine Therapieänderung oder sonst eine einschneidende Veränderung es nötig machte, einen neuen Satz von Erhebungsbögen anzulegen. Die wahre Dauer dieser Aufenthalte ergäbe sich also aus der Addition zweier oder mehrerer Angaben. Dies betraf 11 % der Untersuchungen der 1. Gruppe, 6 % der 2., 5 % der 3. und 3 % der 4. Gruppe. Da dieser Fehler also bei der 1. Gruppe etwa doppelt so häufig vorliegt, wie bei den anderen Gruppen, ergibt sich schließlich doch eine längere Liegedauer für die Patienten dieser Gruppe.

Dauer des Klinikaufenthaltes
(in % der gesamten Klinikaufenthalte)



Dauer der Remissionen in Monaten
(% der erfaßten Remissionen)



9. Resmissionszeiten

Da manchmal innerhalb einer Remission eine ambulante Untersuchung erfaßt wurde, ergab sich hier der gleiche Fehler, wie bei der Auswertung der Liegezeiten. Weil ambulante Untersuchungen bei Gruppe 1 nicht stattfanden, geht der Fehler nur bei den anderen 3 Gruppen ein.

86 % der Remissionen der 1. Gruppe hielten weniger als 5 Monate an, davon die Hälfte sogar weniger als 2 Monate. Je 7 % dauerten 5 - 8 Monate und 9 - 12 Monate. Remissionszeiten von über einem Jahr wurden bei dieser Gruppe nicht gefunden. Bei der 2. Gruppe machten kürzere Remissionen noch 69 % aus, von denen ein Drittel nur 0 - 1 Monate anhielt. 25 % dauerten 5 - 12 Monate, 7 % über ein Jahr. Bei der 3. Gruppe dauerten 7o % der Remissionen bis zu 4 Monaten, bei der 4. Gruppe 46 %. 5 - 12 Monate dauerten 22 % (Gruppe 3) bzw. 26 % (Gruppe 4) ihrer Remissionen. 8 % der Remissionen der 3. Gruppe hielten über ein Jahr an. Bei der 4. Gruppe nahmen die lang anhaltenden Remissionen mit 28 % einen wesentlich größeren Raum ein als bei den anderen Gruppen.

1o. Todesursachen

Leider konnte von vielen Patienten, die nicht in der Klinik starben, die Todesursache nicht ermittelt werden. (4 der 1. Gruppe, 7 der 2., 8 der 3. und 8 der 4. Gruppe). Sie wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die meisten unserer Patienten erlagen ihrer Erkrankung, ohne daß weitere Komplikationen hinzugekommen waren. (Gruppe 1: 74 %, Gruppe 2: 54 %, Gruppe 3: 82 %, Gruppe 4: 72 %).

An zweiter Stelle der Todesursachen standen Komplikationen, die in direktem Zusammenhang mit der Grundkrankheit standen - z. B. Infektionen. Daran starben 21 % der 1. Gruppe, 38 % der 2. Gruppe, 18 % der 3. Gruppe und 14 % der 4. Gruppe. An Komplikationen, die durch die Therapie verursacht worden waren, starben 8 % der 2. und 14 % der 4. Gruppe. Hierzu wurden z. B. Magenulcusblutungen nach hochdosierter Corticoidtherapie gerechnet, also Vorfälle, deren Ursache mit größter Wahrscheinlichkeit in der Therapie zu suchen war. Ein Patient (5 %) der 1. Gruppe verstarb an einem Herzleiden ohne Zusammenhang mit der Lymphogranulomatose.

11. Therapie

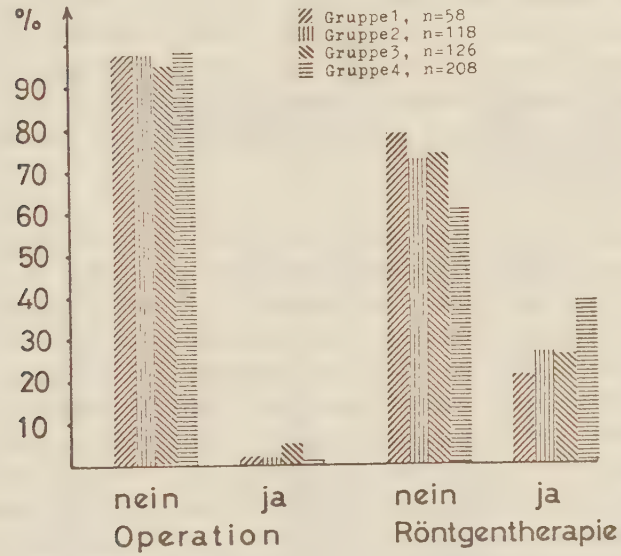
Die Aufstellung der angewendeten Therapie basiert wieder auf sämtlichen Untersuchungen abzüglich der Erstuntersuchungen.

Bei dem vorliegenden Krankengut wurden alle möglichen Therapiearten eingesetzt, bevorzugt allerdings die Chemotherapie.

Chirurgisch - mit einer Radikalextirpation der befallenen Lymphknoten oder palliativ - wurde die Erkrankung nur selten angegangen (Gruppe 1 und 2: 2 %, Gruppe 3: 5 %, Gruppe 4: 1 %). Bei 21 % der Untersuchungen der 1. Gruppe, 27 % der 2. Gruppe, 26 % der 3. und 39 % der 4. Gruppe war eine Strahlenbehandlung vorausgegangen. Dadurch, daß hier sämtliche Untersuchungen betrachtet wurden, scheint es, als ob Strahlentherapie relativ selten eingesetzt worden wäre. Tatsächlich hatten aber die meisten Patienten im Verlauf ihrer Krankheit Bestrahlungen bekommen. Nur je ein Patient der Gruppe 3 und 4 waren überhaupt nicht bestrahlt worden, einige

Therapie

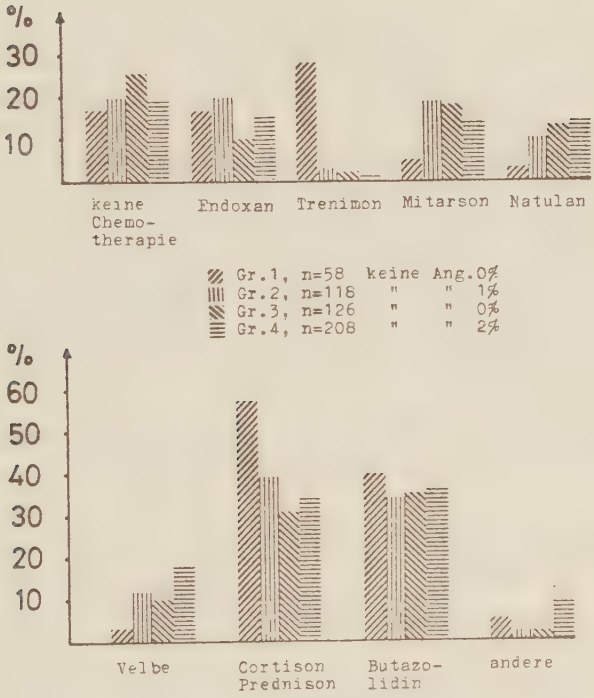
Anwendungshäufigkeit in Prozent der Untersuchungen ohne Erstuntersuchungen



waren schon vor dem hier erfaßten Behandlungszeitraum mit Strahlentherapie behandelt worden (Gruppe 2: 5, Gruppe 3: 5, Gruppe 4: 4). Nur von Gruppe 1 wurden etwa die Hälfte der Patienten (1o) nie bestrahlt, weitere 5 hatten nur vor dem erfaßten Zeitraum Strahlentherapie erhalten. Strahlentherapie wurde hauptsächlich bei Stadium I und II, auch bei Stadium III, wenn keine Allgemeinsymptome vorlagen, eingesetzt; in den generalisierten Stadien wurde fast ausschließlich mit Zytostatika behandelt.

Chemotherapie in irgendeiner Form wurde bei etwa 8o % der Untersuchungen angewendet. Als Chemotherapeutika wurden eingesetzt: Endoxan, Trenimon, Mitarson, Natulan, Velbe und in sehr geringem Maße noch einige andere. Mit Endoxan wurden bei 1o - 2o % der Untersuchungen alle Gruppen etwa gleich häufig behandelt. Dagegen wurde Trenimon bei der 1. Gruppe mit 28 % wesentlich häufiger eingesetzt als bei den anderen Gruppen (1 - 3 %). Mitarson verordnete man einige Jahre lang viel zur Intervalltherapie während der Remissionen. Daraus erklärt sich der geringe Anteil bei Gruppe 1 (5 %) gegenüber den anderen Gruppen (14 - 19 %). Mitarson wurde allerdings bei Gruppe 4 seltener angewendet als bei Gruppe 2 und 3. Eine mögliche Erklärung ist, daß viele Patienten der 4. Gruppe die "Mitarsonära" überlebten und eine andere Intervalltherapie erhielten. Ähnlich ist die unterschiedliche Anwendungshäufigkeit von Natulan zu verstehen (Gruppe 1: 3%, Gruppe 2: 1o %, Gruppe 3: 13 %, Gruppe 4: 14 %). Natulan wurde erst 1965 in der Klinik eingeführt und dann sehr viel eingesetzt. Da in dieser Untersuchung nur Patienten aufgenommen wurden, die bis 1965 zum ersten Mal in die Medizinische Klinik gekommen waren, ist verständlich, daß Natulan in der Gruppe mit kurz überlebenden Patienten seltener gegeben wurde als in der Gruppe mit lang über-

Therapie
Anwendungshäufigkeit



lebenden. Das Gleiche gilt für Velbe, dessen Anwendungshäufigkeit eine ähnliche Verteilung aufweist (Gruppe 1: 3 %, Gruppe 2: 12 %, Gruppe 3: 1o %, Gruppe 4: 18 %).

Corticosteroide wurden in allen Gruppen wesentlich häufiger gegeben als die bisher genannten Medikamente, da sie oft mit Zytostatika zusammen verordnet wurden, um deren Nebenwirkungen, besonders auch eine Leukopenie, abzuschwächen. Die besonders häufige Anwendung bei Patienten, die weniger als 2 Jahre überlebten (57 % der Untersuchungen), ist durch ihre allgemein roborierende Wirkung zu erklären, die zu ihrem Einsatz gerade auch bei desolaten Fällen führt (BEGEMANN, hARWERTH 1971). In den anderen Gruppen wurden Corticosteroide bei 31 % - 39 % der Untersuchungen verabreicht.

Butazolidin kam etwa so häufig zur Anwendung wie die Corticoide (34 % - 4o % der Untersuchungen).

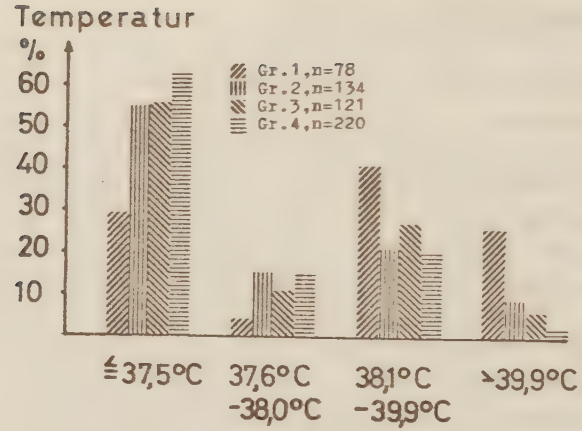
12. Temperatur und Fiebertyp

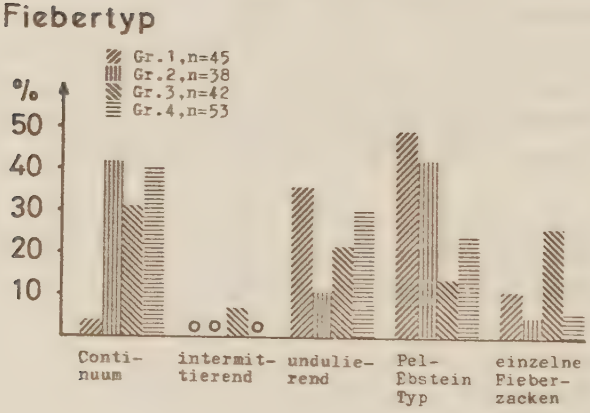
Die Patienten der 1. Gruppe waren nur bei 29 % der Untersuchungen fieberfrei, die der 2. und 3. Gruppe waren fast doppelt so häufig (55 % bzw. 56 %), die der 4. Gruppe noch öfter (63 %) fieberfrei. Niedrige Temperaturen zwischen 37,6 und 38,o° C kamen bei Gruppe 1 seltener (4 %) vor als bei den anderen 3 Gruppen (11 % - 15 %), während höhere Temperaturen (38,1 - 39,9° C) bei dieser Gruppe häufiger waren (Gruppe 1: 41 %, Gruppe 2: 21 %, Gruppe 3: 27 %, Gruppe 4: 2o %). Über 39,9° C Fieber hatten die Patienten der 1. Gruppe bei 26 % der Untersuchungen, die anderen nur bei 9 % (Gruppe 2), 6 % (Gruppe 3) und 2 % (Gruppe 4). Bei Gruppe 1 lag ein Drittel der vorkommenden Temperaturen bei 4o° C, bei Gruppe 2 nur ein Viertel, bei Gruppe 3 weniger als ein Sechstel, bei Gruppe 4 sogar nur ein Vierzehntel.

Nach dem Verlauf wurde das Fieber eingeteilt in Continua, intermittierendes Fieber, undulierendes Fieber, Pel-Ebstein-Typ und einzelne Fieberzacken.

Viele Fälle von Temperaturerhöhung konnten nicht eingeordnet werden, weil sie durch Medikamente coupiert wurden, noch bevor sich ein typischer Verlauf abzeichnete.

Bei 2 Fiebertypen, den Continua und dem Pel-Ebstein-Typ zeichneten sich Unterschiede zwischen den Gruppen ab, die mit der Dauer der Überlebenszeit in Verbindung zu stehen scheinen. Bei der 1. Gruppe waren nur 4 % der Temperaturerhöhungen continuierlich, bei den anderen Gruppen etwa 1omal so viele (Gruppe 2: 42 %, Gruppe 3: 31 %, Gruppe 4: 4o %). Der Pel-Ebstein-Typ dagegen wurde bei der 1. Gruppe mit 49 % am häufigsten gefunden.


Temperatur
%
60
50
40
30
20
10
Gr.1,n=78
Gr.2,n=134
Gr.3,n=121
Gr.4,n=220
≤37,5°C
37,6°C -38,0°C
38,1°C -39,9°C
≥39,9°C


Fiebertyp
%
50
40
30
20
10
Gr.1,n=45
Gr.2,n=38
Gr.3,n=42
Gr.4,n=53
Konti-nuum
intermit-tierend
undulie-rend
Pel-Ebstein Typ
einzelne Fieber-zacken

gefolgt von der 2. Gruppe mit 42 %. Bei der 3. und 4. Gruppe hatten nur 14 % bzw. 24 % der Temperaturerhöhungen die Form des Pel-Ebstein-Typs. Bei den übrigen Verlaufstypen schien die Häufigkeit des Auftretens, die aus der Abbildung zu ersehen ist, nicht mit der Überlebenszeit korrelierbar.

13. Urinbefund

Bei der Untersuchung des Urins auf Eiweiß ergab sich für alle Gruppen gleich häufig in etwa 7o % der Untersuchungen ein normaler Befund. Eine schwach positive Eiweißprobe fand man in 1o % bis 14 %, eine deutlich positive in 2 % bis 6 %. Eine stark positive Eiweißprobe wurde bei allen Gruppen nur bei 1 % der Untersuchungen gefunden. Sie war zum Teil durch eine Amyloidose der Nieren verursacht.

Eine Amyloidose wurde bei Gruppe 2 und 4 bei 1 %, bei Gruppe 3 bei 2 % der Untersuchungen nachgewiesen. Die Untersuchung auf Amyloidose erfolgte allerdings relativ selten (Gruppe 1: 15 %, Gruppe 2 bis Gruppe 4: 4 - 7 % der Untersuchungen).

14. Laboruntersuchungen

a. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Es wurde nur der Einstundenwert ausgewertet.

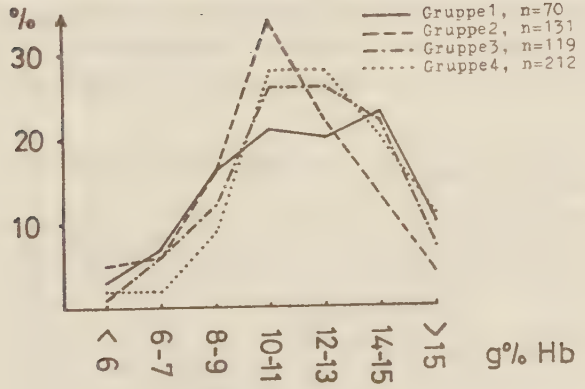
Eine normale BSG von weniger als 1o mm n. W. in der 1. Stunde wurde selten gefunden: Bei Gruppe 1, 2 und 3 bei 4 % - 7 % der Untersuchungen, bei Gruppe 4 mehr als doppelt so häufig (15 %). Bei 34 % (Gruppe 2) bis 47 % (Gruppe 3) der Untersuchungen war die Senkung zwischen 1o und 5o mm n. W. beschleunigt. Eine Beschleunigung von über 11o mm n. W. in der 1. Stunde wurde bei 12 % (Gruppe 4) bis 18 % (Gruppe 2) gefunden.

b. Hämoglobin

Eine Hämoglobinkonzentration von weniger als 12 g% wurde bei Gruppe 1 bei 47 %, bei Gruppe 2 bei 61 %, bei Gruppe 3 bei 45 % und bei Gruppe 4 bei 41 % der Untersuchungen gefunden. Hämoglobinwerte über 13 g% kamen in Gruppe 1 mit 33 % am häufigsten vor, am seltensten in Gruppe 2 (17 %). Wenn man von Gruppe 1 absieht, war also eine Anämie umso häufiger, je kürzer die Überlebenszeit. In Gruppe 1 überwogen mit 83 % die Männer, während in den anderen Gruppen Frauen die Majorität stellten. Dadurch ist wohl zu erklären, daß in Gruppe 1 das Hämoglobin relativ hoch gefunden wurde.

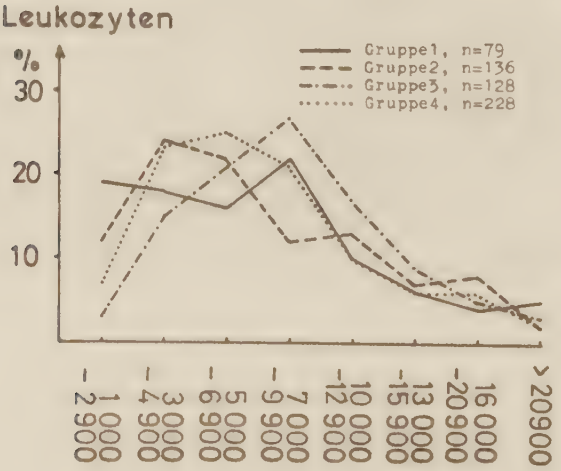
BSG, Wert nach einer Stunde

Hämoglobin



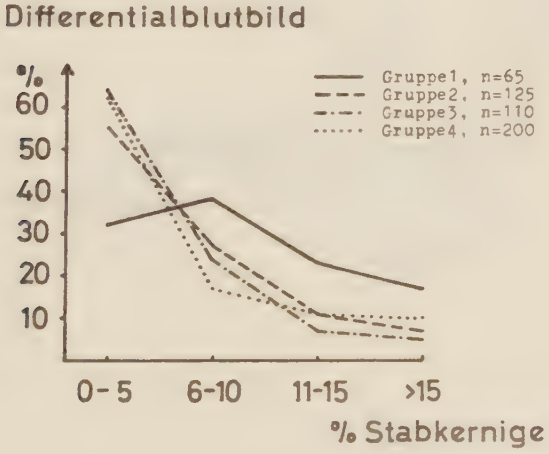
c. Leukozyten

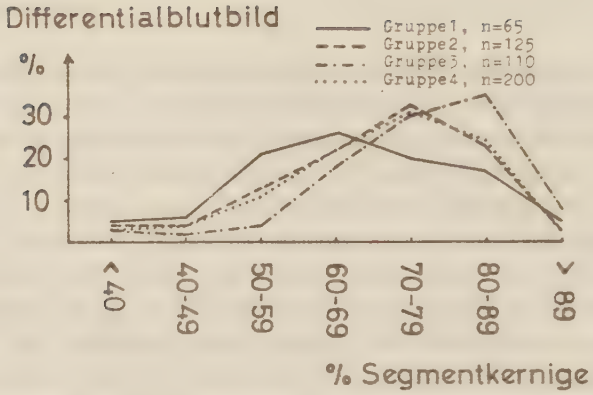
Eine Leukopenie von weniger als 3ooo weißen Zellen pro mm^3 Blut wurde mit 19 % bei Gruppe 1 am häufigsten gefunden, bei den übrigen Gruppen fand man Leukopenien bei 12 % (Gruppe 2), 7 % (Gruppe 3) und 3 % (Gruppe 4). Eine Leukozytose von über 1oooo wurde für Gruppe 1 und 4 bei einem Viertel der Untersuchungen gefunden, bei Gruppe 2 und 3 etwas häufiger (3o, 34 %). Die Leukopenien waren sicher zum großen Teil Therapiefolge, da die Zytostatika so dosiert wurden, daß die Leukozyten nicht unter 3ooo/mm^3 abfielen, was aber doch öfter vorkam. Die größere Häufigkeit von Leukopenien in der 1. Gruppe, besonders gegenüber der 4. Gruppe, kann aber nicht durch die häufigere Anwendung von Zytostatika erklärt werden, da beide Gruppen gleich häufig Chemotherapie bekamen, sondern muß wohl als Ausdruck der Grundkrankheit gewertet werden.

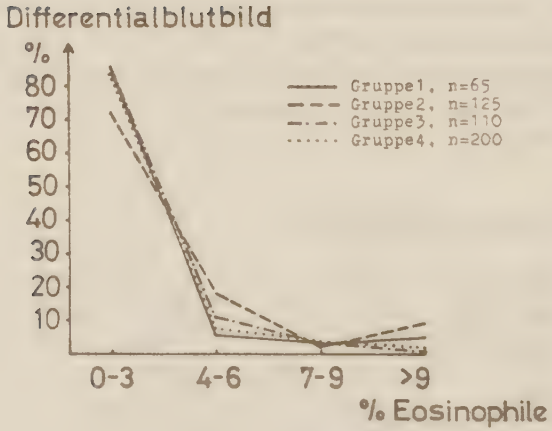


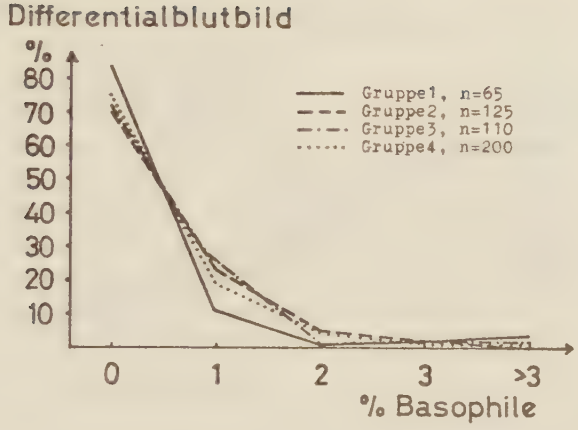
d. Differentialblutbild

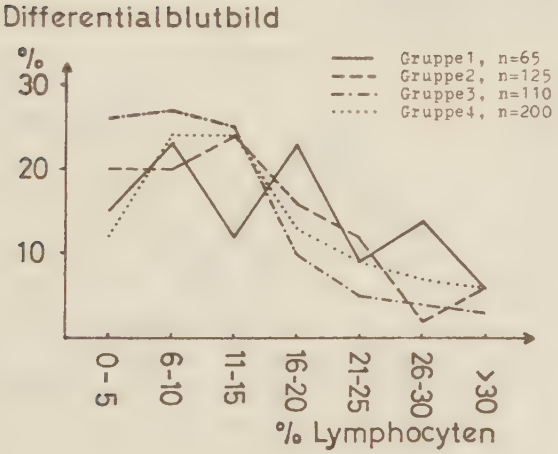
Die Patienten der 1. Gruppe hatten mit 68 % wesentlich häufiger eine Linksverschiebung (mehr als 5 Stabkernige) im Differentialblutbild als die anderen Gruppen (Gruppe 2: 45 %, Gruppe 3: 36 %, Gruppe 4: 38 %). Der prozentuale Anteil der Segmentkernigen wird dadurch beeinflußt, so daß bei Gruppe 1 auch am häufigsten (32 %) weniger als 6o % Segmentkernige gefunden wurden (Gruppe 2: 19 %, Gruppe 3: 9 %, Gruppe 4: 2o %). 8o % und mehr Segmentkernige wurden bei Gruppe 3 mit 43 % um mehr als die Hälfte häufiger ausgezählt als bei Gruppe 1 (22 %), Gruppe 2 (26 %) und Gruppe 4 (27 %). Dies ist wohl ein Zufallsbefund. Eine Eosinophilie, die lehrbuchmäßig in etwa 3o % vorkommen soll, war bei unseren Patienten seltener anzutreffen. Mehr als 6 % Eosinophile zeigten sie bei 4 - 1o % der Untersuchungen.



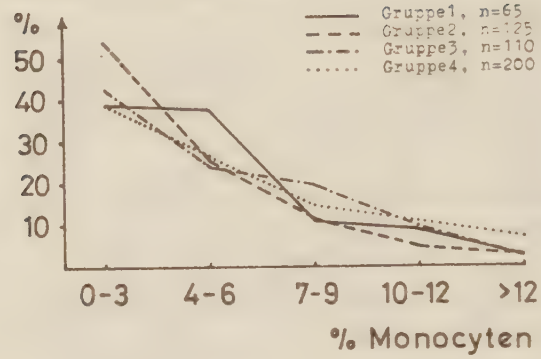

Differentialblutbild
Gruppe1, n=65
Gruppe2, n=125
Gruppe3, n=110
Gruppe4, n=200
%
30
20
10
<40
40-49
50-59
60-69
70-79
80-89
> 89
% Segmentkernige


Differentialblutbild
%
80
70
60
50
40
30
20
10
Gruppe1, n=65
Gruppe2, n=125
Gruppe3, n=110
Gruppe4, n=200
0-3
4-6
7-9
>9
% Eosinophile

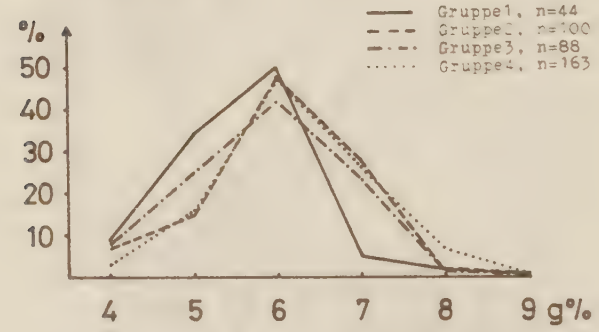

Differentialblutbild
%
80
70
60
50
40
30
20
10
Gruppe1, n=65
Gruppe2, n=125
Gruppe3, n=110
Gruppe4, n=200
0
1
2
3
>3
% Basophile


Differentialblutbild
%
30
20
10
Gruppe1, n=65
Gruppe2, n=125
Gruppe3, n=110
Gruppe4, n=200
0-5
6-10
11-15
16-20
21-25
26-30
>30
% Lymphocyten

Differentialblutbild



Elektrophorese
Serumeiweiß



Eine Basophilie von 2 % und mehr wurde bei 5 - 7 % der Untersuchungen gefunden.

Bei allen Gruppen stellte man häufig eine Lymphopenie fest. Weniger als 2o % Lymphozyten fand man bei Gruppe 1 und 4 in 73 %, bei Gruppe 2 und 3 in 8o % und 88 % der Untersuchungen. Erhöhte Lymphozytenzahlen zwischen 25 % und 4o % wurden bei Gruppe 1 mit 2o % am häufigsten gezählt, gefolgt von Gruppe 4 mit 13 %, am seltensten bei Gruppe 2 und 3 (8 %, 7 %).

Bis zu 6 Monozyten auf 1oo weißte Zellen fand man bei Gruppe 1 und 2 in 77 % und 8o %, bei Gruppe 3 und 4 in 67 % und 66 % der Untersuchungen, eine Monozytose von über 1o % bei 12 % (Gruppe 1), 8 % (Gruppe 2), 13 % (Gruppe 3) und 19 % (Gruppe 4).

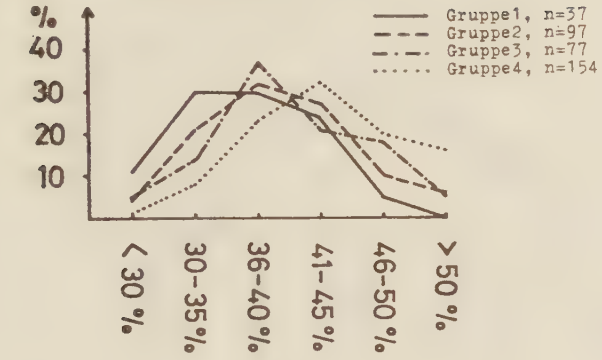
e. Elektrophorese

Bei der Untersuchung des Serumeiweißes fand man für alle Gruppen bei 42 - 5o % der Untersuchungen einen Wert von 6,o - 6,9 g%. Wie die Abbildung zeigt, fällt die Kurve für die Gruppen 2 bis 4 nach beiden Seiten gleich steil ab, so daß 4,o - 4,9 g% bei 3 % bis 8 % und 8,o - 8,9 g% bei 3 % bis 7 % der Untersuchungen gefunden wurden. Für Gruppe 1 ist der Anstieg von 9 % bei 4,o - 4,9 g% und auch der Abfall nach 7,o - 7,9 g% (5 %) steiler, da bei dieser Gruppe mehr Hypoproteinämien vorkamen.

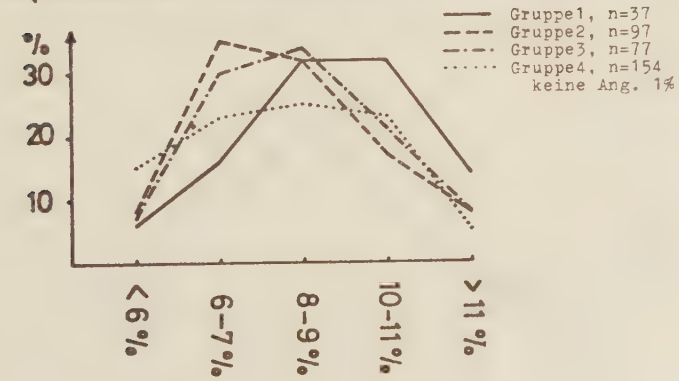
Bei der Papierelektrophorese zeigte sich bei den meisten Untersuchungen eine Verminderung der Albumine. Sie war bei Gruppe 1 am stärksten, bei Gruppe 4 am schwächsten ausgeprägt. (Albumine unter 36 % bei Gruppe 1: 41 %, Gruppe 2: 26 %, Gruppe 3: 19 %, Gruppe 4: 1o %). Ent-

sprechend kamen normale Werte bei Gruppe 4 am häufigsten, bei Gruppe 1 am seltensten vor. (Albumine über 45 % bei Gruppe 1: 5 %, Gruppe 2: 16 %, Gruppe 3: 22 %, Gruppe 4: 36 %). Die $alpha_1$-Globuline waren bei den Patienten der 1. Gruppe häufiger erhöht als bei den übrigen 3 Gruppen (alpha$_1$-Globuline über 9 % bei Gruppe 1: 46 %, Gruppe 2: 25 %, Gruppe 3: 29 %, Gruppe 4: 28 %). Auch eine Vermehrung der alpha$_2$-Globuline auf über 15 % (normal 8 - 13 %) wurde bei Gruppe 1 häufiger gefunden als bei den anderen 3 Gruppen (Gruppe 1: 51 %, Gruppe 2: 41 %, Gruppe 3: 34 %, Gruppe 4: 41 %). Dabei waren bei den Gruppen 2 bis 4 die alpha$_2$-Globuline vorwiegend nur mäßig (bis zu 18 %) erhöht, während bei Gruppe 1 stärkere Vermehrungen überwogen. Auch die ß-Globuline waren bei allen Gruppen häufig erhöht, am stärksten bei Gruppe 1, am wenigsten bei Gruppe 4 (ß-Globuline über 15 % bei Gruppe 1: 65 %, Gruppe 2: 6o %, Gruppe 3: 42 %, Gruppe 4: 39 %). Die gamma-Globuline wurden bei der 4. Gruppe doppelt so häufig (27 %) leicht erniedrigt (unter 16 %) gefunden, wie bei den anderen Gruppen (12 - 16 %); über 25 % vermehrt waren sie bei Gruppe 1 am häufigsten, bei Gruppe 4 am seltensten (Gruppe 1: 27 %, Gruppe 2: 23 %, Gruppe 3: 22 %, Gruppe 4: 1o %). Insgesamt war die Elektrophorese bei der 4. Gruppe am häufigsten normal, bei der 1. Gruppe am seltensten. Die beiden anderen Gruppen liegen dazwischen.

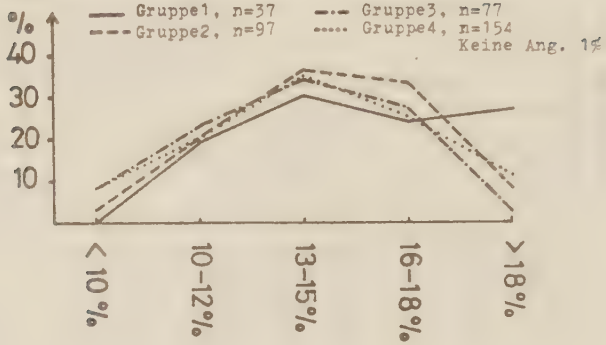
Albumin (Relativprozent)



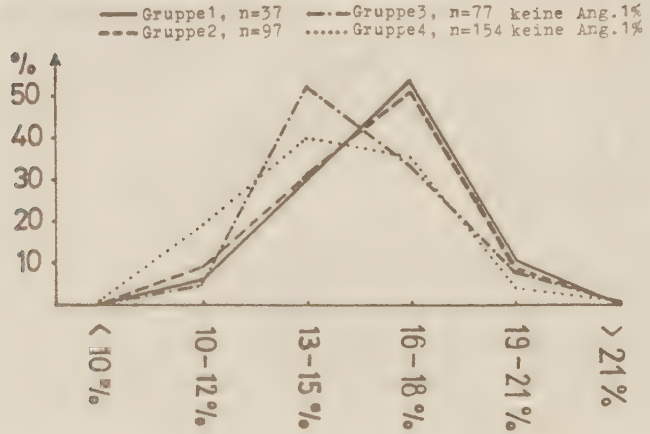
α_1-Globuline (Relativprozent)



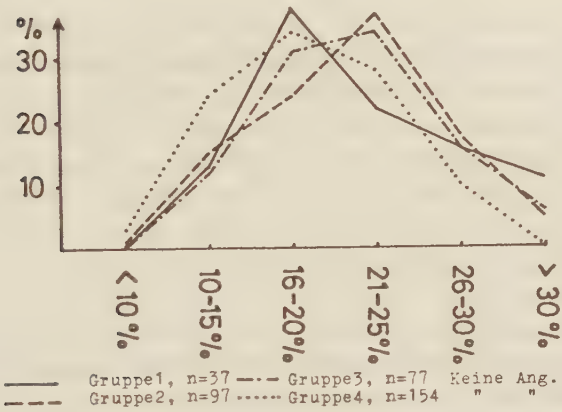
α_2-Globuline(Relativprozent)



β-Globuline (Relativprozent)



γ-Globulin (Relativprozent)



Gruppe1, n=37 —·— Gruppe3, n=77 Keine Ang. 1%
Gruppe2, n=97 ····· Gruppe4, n=154 " " 1%

II. Diskussion

Faktoren, die die Prognose beeinflussen, sollten während des Krankheitsverlaufs über längere Zeit erkennbar sein, sonst ist ihnen wahrscheinlich keine Bedeutung beizumessen. Ebenso ist z. B. ein Stadium II, das nach wenigen Wochen in Stadium III oder IV übergeht, für die Prognose des Patienten kaum von großer Bedeutung. Um solche Prognosefaktoren zu finden, haben wir ganze Krankheitsverläufe ausgewertet.

Dabei müßten solche eventuell vorhandenen Faktoren durch Summation deutlicher in Erscheinung treten als bei der Auswertung nur einer Untersuchung pro Patient. Patientengruppen mit verschiedener Überlebenszeit müßten sich in solchen Faktoren unterscheiden.

Wir teilten deshalb die zur Verfügung stehenden 98 Krankheitsverläufe nach der Überlebenszeit in 4 Gruppen (unter 2 Jahre, unter 4 Jahre, unter 6 Jahre, über 6 Jahre). Dabei setzten wir die Grenzen so fest, daß die Gruppen möglichst die gleiche Anzahl von Patienten enthielten. Dies ist für die ersten 3 Gruppen gelungen, Gruppe 4 enthält fast doppelt so viele Patienten.

Beim Vergleich der Gruppen wurden Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 4 am deutlichsten. Zwischen Gruppe 2 und 3 waren meist keine deutlichen Differenzen zu finden. Ihre Werte lagen im allgemeinen zwischen denen von Gruppe 1 und 4.

1. Geschlecht

Als wichtiger Prognosefaktor erwies sich das Geschlecht der Patienten. Nur 7 % der Frauen starben innerhalb von 2 Jahren, 45 % überlebten über 6 Jahre, während von den Männern 37 % in 2 Jahren nach Krankheitsbeginn starben und ebenso viele mehr als 6 Jahre überlebten.

VIDEBAEK (195o) konnte keinen Unterschied in der Lebenserwartung für Männer und Frauen feststellen. Beim Vergleich einer sehr kurz und einer lang überlebenden Gruppe fanden FINKBEINER und Mitarbeiter (1954) keinen signifikanten Unterschied im Geschlechterverhältnis. Die meisten Autoren fanden wie wir längere Überlebenszeiten für Frauen (EASSON 1966, EDER und ZAGEL 1962, GROSS, ZACH, SCHULTEN 1966, HOHL 1964, ULTMANN 1966 u. v. a.). PETERS, ALISON, BUSH (1966) räumen ein, daß der Unterschied in der Überlebenszeit kaum signifikant sein dürfte. Demgegenüber waren in einer Untersuchung von MUSSHOFF und BOUTIS (1968) die Remissions- und Überlebensraten bei Frauen signifikant länger als bei Männern. Manche Autoren erklären die bessere Prognose der Frauen mit endokrinen Ursachen (EPSTEIN 1939). EASSON (1966) fand, daß für Frauen über 54 Jahre die Prognose wesentlich schlechter war als bei jüngeren Frauen, was einen Einfluß der vollen ovariellen Tätigkeit auf den Krankheitsverlauf nahelegt.

2. Alter

Der Anteil älterer Menschen nahm von Gruppe 4 zu Gruppe 1, also je kürzer die Überlebenszeit wurde, erheblich zu. Patienten, die mit über 4o Jahren erkrankt waren, nahmen in Gruppe 1 43 % ein, in Gruppe 4 nur 12 %.

Ein Einfluß des Erkrankungsalters auf die Überlebenszeit wird von vielen Autoren angegeben. Die längste Überlebenszeit haben Patienten im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt (PETERS und MIDDELMISS 1958, EDER und ZAGEL 1962, AISENBERG 1964, LENNERT und HIPPCHEN 1954, HOHL 1964). Einige Autoren fanden den Einfluß des Alters nur oder wesentlich deutlicher für Frauen (EASSON 1966, LENNERT und HIPPCHEN 1954). Die schlechtere Prognose im höheren Alter wird auf eine häufigere Generalisation zurückgeführt (MUSSHOFF und BOUTIS 1969, AISENBERG 1964). Zum Teil ist sie durch das häufigere Auftreten von HODGKIN-Sarkomen bei älteren Patienten zu erklären (EDER und ZAGEL 1962, JACKSON und PARKER 1944a).

Demgegenüber lehnen einige Autoren einen Alterseinfluß auf die Prognose ab (SHIMKIN et al. 1955, JUSTIN-BESANCON et al. zitiert nach MUSSHOFF et al. 1966).

MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) stellten nach einer Häufigkeitsanalyse der Überlebenszeiten die Hypothese auf, daß 2 verschiedene Formen der Erkrankung vorliegen. Eine schwerere Form, die innerhalb von 4 Jahren zum Tode führt, kommt im Alter von 16 bis 5o Jahren etwa gleich häufig, dann aber wesentlich häufiger vor. Eine leichtere Form mit rechteckverteilten Überlebenszeiten von 4 bis 1o oder mehr Jahren tritt bei Patienten unter 5o Jahren auf.

Auch PETERS (1966) nimmt 2 Krankheitsformen mit verschiedener Altersverteilung an: Die eine betrifft Patienten bis zu 4o Jahren, beginnt lokalisiert und ist mit systematischer und prophylaktischer Strahlentherapie gut zu beherrschen. Die andere Form betrifft hauptsächlich ältere Menschen, beginnt mit Allgemeinsymptomen möglicherweise multifokal als Systemerkrankung. Für diese Form gibt es bisher keine adäquate Therapie, die Prognose ist schlecht.

3. Stadium bei Diagnose

In allen Gruppen kamen sämtliche Stadien schon zur Zeit der Diagnosestellung vor. Eine Ausnahme bildet Gruppe 3, bei der Stadium IV nicht gefunden wurde. Zwar waren bei Gruppe 3 und 4 lokalisierte Stadien wesentlich häufiger anzutreffen als bei Gruppe 2 und besonders Gruppe 1, aber es kamen doch selbst bei Gruppe 1 in 33 % lokalisierte Stadien vor.

Bei einem lokalisierten Stadium ist die Prognose also unsicher, während bei Stadium IV mit relativ großer Wahrscheinlichkeit eine kurze Überlebenszeit zu erwarten ist (siehe auch S. 3o).

Daß Stadium IV aber auch bei Patienten vorkam, die noch über 6 Jahre lebten, zeigt deutlich, daß ein Organbefall nicht unbedingt mit kurzer Überlebenszeit verbunden sein muß. MUSSHOFF vertritt die Meinung, daß man bei Organbefall unterscheiden sollte eine Ausbreitung per continuitatem, die einem lokalisierten Befall entspricht und in der Prognose besser ist als eine Ausbreitung per disseminationem, die nur im Endstadium auftritt und immer ein infaustes Zeichen bedeutet (MUSSHOFF, RENEMANN, BOUTIS, AFKHAM zitiert nach MUSSHOFF und BOUTIS 1969).

4. Allgemeinzustand

Schwer reduzierter Allgemeinzustand und eine deutliche Verschlechterung des Zustandes scheinen eine prognostische Bedeutung zu haben. Beides wurde bei Gruppe 1 gut doppelt so häufig gefunden wie bei den anderen Gruppen, die sich untereinander kaum unterscheiden.

5. Dauer der Remissionen

Über 1 Jahr anhaltende Remissionen kamen bei Gruppe 1 nicht, bei Gruppe 2 und 3 selten vor. Bei Gruppe 4 dagegen dauerten 28 % der Remissionen über ein Jahr. Auch in der Aufstellung der durchschnittlichen Remissionszeiten bei verschiedener Therapie für die Gruppen 2 bis 4 (siehe Teil D) zeigte sich eine deutliche Staffelung der Remissionsdauer nach der Überlebenszeit. Der relativ hohe Anteil von kurzen Remissionen auch bei lang überlebenden Patienten kommt dadurch zustande, daß die Remissionen im Verlauf der Krankheit immer kürzer werden.

MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) konnten einen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen der Dauer der 1. Remission und der Überlebenszeit nachweisen. Außerdem erwies sich in ihrer Untersuchung die Überlebenszeit bei Patienten ohne komplette Remission nach der 1. Behandlung als signifikant kürzer als bei Patienten mit kompletter Remission. Auch ULTMANN und Mitarbeiter (1966) wiesen darauf hin, daß die Reaktion auf die Therapie von großer Bedeutung für die Lebenserwartung ist.

6. Temperatur und Fiebertyp

Das Auftreten von Fieber wird allgemein als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet. Patienten mit Fieber oder anderen Allgemeinsymptomen haben eine deutlich kürzere Überlebenszeit als solche ohne Allgmeinsymptome (PETERS, ALISON, BUSH 1966, PETERS und MIDDELMISS 1958, GROSS, ZACH, SCHULTEN 1966). Nach einer Aufstellung von PETERS (1965) sinkt die 1o-Jahresüberlebensrate von 48 % bei Stadium IIA (ohne Allgemeinsymptome) auf 14 %, wenn Allgemeinsymptome vorhanden sind (Stadium IIB). HOHL, SARASIN und BESSLER (1951) stellten fest, daß 1oo % ihrer Patienten ohne Allgemeinsymptome 5 Jahre überlebten. Traten sie im Verlauf der Erkrankung auf und blieben konstant, überlebten nur 47 % die 5-Jahresgrenze, waren sie schon bei Beginn der Erkrankung vorhanden, nur 8 %.

MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) konnten einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Temperatur und der Überlebenszeit statistisch sichern.

Bei unserern Patientengruppen zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit und Höhe mit denen Temperaturen auftraten. Da wir ganze Krankheitsverläufe erfaßt haben, traten auch bei den länger überlebenden Gruppen Temperaturen auf, aber wesentlich seltener. Die Patienten der 1. Gruppe hatten bei etwa 7o % der Untersuchungen Fieber, wovon ein Drittel über 39,9° C lag. Die Patienten der anderen Gruppen hatten nur halb so häufig Fieber, das vorwiegend niedriger war. Bei Gruppe 4 waren Temperaturerhöhungen am seltensten, sehr hohe Temperaturen wurden nur bei 2 % der Untersuchungen registriert.

Bei der Untersuchung des Fiebertyps ließ sich nur für Continua und den Pel-Ebstein-Typ eine Bedeutung für die Überlebenszeit vermuten. Continua wurden bei Gruppe 1 sehr selten, bei den anderen Gruppen bei 31 % - 42 % der Temperaturerhöhungen gefunden, scheinen also eine günstigere Prognose zu haben. Der Pel-Ebstein-Typ trat bei Gruppe 1 in fast 5o %, bei Gruppe 4 nur in 25 % auf, bei Gruppe 3 war er noch seltener. Er wäre also eher mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Über die prognostische Wertigkeit der Fiebertypen sind in der Literatur nur wenig Angaben zu finden. HEILMEYER, MÖSSNER und HUNSTEIN (1957) stellten fest, daß Pel-Ebstein-Fieber umso stärker in Erscheinung tritt, je fortgeschrittener der Krankheitsprozeß ist. Deshalb halten sie es für prognostisch ungünstig.

7. Laborbefunde

Konstante Faktoren im Blutbild und der Elektrophorese, die mit einem bestimmten Krankheitsverlauf gekoppelt sind, müßten durch unsere Art der Auswertung ganzer Krankheitsverläufe durch Summation besonders deutlich hervortreten. Wir fanden aber nur relativ geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

a. BSG

Bei Gruppe 4 wurde 2- bis dreimal so häufig wie bei den anderen Gruppen eine normale Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit gefunden. Die Gruppen 1 bis 3 unterscheiden sich nur um wenige Prozent. Eine sehr hohe Senkung von über 9o mm n.W. in der 1. Stunde wurde bei Gruppe 4 deutlich seltener gefunden als bei Gruppe 2 und 3, während Gruppe 1 dazwischen lag. Immerhin kam aber bei

Gruppe 4 eine normale Senkung auch nur in 15 % vor, eine sehr hohe in 3o %, so daß die BSG nach unseren Befunden kaum prognostisch zu verwerten ist. Mehrere Autoren stellten fest, daß die Senkung parallel der Krankheitsaktivität ansteigt. Sie ist dadurch ein gutes Maß für den Therapieerfolg. Eine Vernichtung sämtlicher Lymphogranulomatoseherde geht mit einer Normalisierung der BSG einher, ein Anstieg ist ein sicheres Zeichen für ein Rezidiv (HOHL, SARASIN, BESSLER 1951, GROSS, ZACH, SCHULTEN 1966). Auch HEILMEYER und Mitarbeiter (1957) stellten fest, daß die BSG stark von der Therapie beeinflußt wird, und zwar umso stärker, je jünger die Erkrankung ist. Sie konnten aber keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der BSG und der Überlebenszeit finden. Demgegenüber konnten MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) statistisch sichern, daß die Überlebenszeit umso kürzer ist, je höher die BSG ansteigt.

b. Hämoglobin

Da eine Anämie sich in den meisten Fällen im Verlauf der Erkrankung entwickeln soll und wir ganze Krankheitsverläufe ausgewertet haben, sind große Unterschiede zwischen unseren Patientengruppen nicht zu erwarten. Es wurde in Gruppe 4 am seltensten (41 %) Hämoglobinwerte unter 12 g% gefunden, in Gruppe 2 am häufigsten (61 %). Da in Gruppe 1 über 8o % Männer waren, während in den anderen Gruppen gleich viele Männer und Frauen waren bzw. die Frauen überwogen, fanden sich bei Gruppe 1 nur wenig häufiger Hb-Werte unter 12 g% als bei Gruppe 4. Bei unseren Patienten trat also eine Anämie umso seltener auf, je länger die Überlebenszeit war.

Das Auftreten einer Anämie wird durch einen Milz- oder Knochenbefall wesentlich gefördert (HOHL, SARASIN, BESSLER 1951, HEILMEYER, MÖSSNER, HUNSTEIN 1957). GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966) sehen in einer Anämie schon bei Krankheitsbeginn ein Zeichen für eine Generalisation. Demgegenüber vertreten HEILMEYER und Mitarbeiter (1957) die Meinung, daß eine Anämie zu Beginn der Erkrankung keine schlechte Prognose bedeutet. Sie konnten auch keinen Zusammenhang zwischen Anämie und Überlebenszeit feststellen. Ebenso fanden auch FINKBEINER und Mitarbeiter (1954) beim Vergleich zweier Gruppen mit sehr kurzer und langer Überlebenszeit keinen Unterschied in Grad und Häufigkeit der Anämie. MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) konnten an ihrem Material eine Abhängigkeit der Überlebensdauer vom Grad der Anämie statistisch sichern.

c. Leukozyten

Leukopenien waren sehr selten (3%) bei Gruppe 4, bei Gruppe 1 dagegen in 2o % der Untersuchungen zu finden, so daß eine Beziehung zur Überlebenszeit nahegelegt wird. Leukozytosen fanden sich bei Gruppe 1 und 4 gleich häufig.

FINKBEINER und Mitarbeiter (1954) stellten sowohl Leukopenien als auch Leukozytosen bei kurzer Überlebenszeit häufiger fest als bei langer. Nach HEILMEYER, MÖSSNER und HUNSTEIN (1957) sind Leukopenien bei abdominellem Befall und Milztumor besonders häufig.

d. Differentialblutbild

Im Differentialblutbild bestand eine Korrelation zur Überlebenszeit nur im Grad der Linksverschiebung. Sie wurde bei Gruppe 1 doppelt so häufig angetroffen wie bei Gruppe 3 und 4.

MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) konnten außer einem Zusammenhang zwischen Linksverschiebung und Überlebenszeit auch eine Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Grad der Monozytose sichern. Eine derartige Beziehung wäre nach unserer Untersuchung nicht zu vermuten. HEILMEYER, NÖSSNER und HÜNSTEIN (1957) fanden, daß bei einer Lymphopenie bei Erkrankungsbeginn die Überlebenszeit deutlich kürzer war, als bei normalen Lymphozytenzahlen. KLIMA und GÖTT (1964) stellten fest, daß die Lymphozytenzahlen im Frühstadium und bei Remissionen normal oder vermehrt waren, während sie mit zunehmender Aktivität und Progression der Erkrankung laufend abnahmen. Deshalb halten sie das Verhalten der Lymphozyten für prognostisch wertvoll. Wir fanden für Gruppe 1 und 4 gleich häufig Lymphopenien. Eventuell vorhandene Unterschiede können aber durch unsere Auswertungsmethode verwischt sein, da sich Lymphopenien im allgemeinen im Verlauf der Krankheit entwickeln.

e. Elektrophorese

Die Elektrophorese war bei Gruppe 4 seltener pathologisch als bei den anderen Gruppen. Eine Staffelung nach der Überlebenszeit war bei der Verminderung der Albumine und der Vermehrung der ß-Globuline deutlich. Die Vermehrung der $alpha_1$- und $alpha_2$-Globuline, die mit Progredienz und Rezidivneigung der Erkrankung einhergehen soll, war zwar bei Gruppe 1 häufiger zu finden als bei den anderen 3 Gruppen, aber die unterschieden sich kaum. Eine gamma-Globulinverminderung, die besonders in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftreten soll, fanden wir bei Gruppe 4 am häfugsten. Nach BEYREDER und RETTENBACHER findet man eine ß- und gamma-Globulinvermehrung besonders bei gutartigen Ver-

laufsformen (zitiert nach KLIMA und GÖTT 1964). Unsere Befunde entsprechen dem nicht.

GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966) ordneten Veränderungen in der Elektrophorese verschiedenen Aktivitätsgraden der Erkrankung zu: ein Latenzstadium mit normaler Elektrophorese, eine leichte Vermehrung der $alpha_2$-Globuline und eine Steigerung der gamma-Globuline auf über 25 % bei mittlerer Aktivität und eine alleinige Vermehrung der $alpha_2$-Globuline auf über 13 % bei akut generalisierten Formen, wobei Übergänge zwischen den Aktivitätsstadien möglich sind.

D. Einfluß der Therapie auf die Remissionsdauer

Mit der Anwendung einer Therapie stellt sich auch die Frage nach ihrer Wirksamkeit. Sie ist an sich nur durch den Vergleich unbehandelter und behandelter Patienten zu beantworten. Es gibt aber kein größeres Kollektiv unbehandelter Lymphogranulomatose-Patienten. Es bleibt nur der Vergleich verschiedener Therapieformen. Sobald dieser retrospektiv erfolgt, ist er mit dem Mangel belastet, daß durch die Indikationsstellung zu einer bestimmten Therapie im allgemeinen eine Auslese erfolgt, etwa so, daß gutartige Verlaufsformen vorwiegend Strahlentherapie, bösartigere mehr zytostatische Therapie erhalten.

Wir haben für Patientengruppen mit verschiedener Überlebenszeit die Dauer der Krankenhausaufenthalte und der Remissionen nach verschiedener Therapie verglichen. Die Gruppen sind die gleichen wie im Teil C: "Prognosefaktoren" dieser Arbeit: Gruppe 1: Überlebenszeit unter 2 Jahren; Gruppe 2: Überlebenszeit 2 und 3 Jahre; Gruppe 3: Überlebenszeit 4 und 5 Jahre; Gruppe 4: Überlebenszeit 6 und mehr Jahre. Es wurden unterschieden: Klinikaufenthalte mit reiner Strahlentherapie, kombinierter Strahlen- und Chemotherapie, reiner Chemotherapie und nur symptomatischer Therapie.

Symptomatische Therapie erhielten die Patienten entweder im Finalstadium oder nach Perioden intensiver Therapie, wenn eine erhebliche Knochenmarksdepression aufgetreten war. Remissionen traten danach nur selten auf, und sie waren sehr kurz. Da diese Gruppe besonders durch eine negative Auslese belastet ist und keinen Hinweis auf das Verhalten der Krankheit ohne Therapie gibt, soll sie hier nicht weiter betrachtet werden.

Auf eine Aufstellung für die Patienten der Gruppe 1 wurde verzichtet, weil viele von ihnen nur einmal in der Klinik waren, so daß keine Angaben über Remissionen vorlagen. Außerdem erhielten die meisten Patienten dieser Gruppe in der Beobachtungszeit nur Chemotherapie (15 von 23), so daß ein Vergleich nicht möglich war.

I. Ergebnisse

Von der 2. Gruppe standen 17 Krankheitsverläufe zur Verfügung. Bei dieser Gruppe wurden Zytostatika vorzugsweise im Endstadium gegeben. (Genaue Angaben über die Therapiearten während der einzelnen Aufenthalte siehe Anhang Tabelle III 1). Die negative Auslese, die durch die zeitliche Stellung der zytostatischen Therapie im Verlauf der Erkrankung verursacht ist, wurde bei der Berechnung der durchschnittlichen Remissionsdauer dadurch ausgeglichen, daß nur erzielte oder nicht erzielte Remissionen, die zwischen 2 Klinikaufenthalten lagen, nicht aber Todesfälle im Anschluß an eine Therapie mitgerechnet wurden. Entsprechend wurde auch für Gruppe 3 und 4 verfahren.

Beim Vergleich der Remissionszeiten zeigte sich, daß mit alleiniger Strahlentherapie längere Remissionen erzielt wurden (5,85 Monate) als mit kombinierter Strahlen- und Chemotherapie, (4,67 Monate), obwohl beide Therapiearten gleich häufig zu Beginn und am Ende der Krankheitsverläufe eingesetzt wurden. Bei zytostatischer Therapie betrug die durchschnittliche Remissionsdauer 3,24 Monate.

Von 12 Patienten der 3. Gruppe wurden 6 zu Beginn nur mit Strahlen-, 2 mit kombinierter Therapie und 3 nur mit Zytostatika behandelt, bei der letzten Behandlung wurden 3 bestrahlt, 3 kombiniert behandelt, 4 erhielten Zytostatika. Zytostatika wurden hier also nicht bevorzugt im Finalstadium gegeben.
Trotzdem sind auch bei dieser Gruppe die Remissionszeiten bei zytostatischer Therapie durchschnittlich wesentlich kürzer (2,o Monate) als nach Strahlentherapie (9,92 Monate) und kombinierter Therapie (5,88 Monate).

Auch bei 24 Krankheitsverläufen der 4. Gruppe wurden Strahlentherapie und Zytostatika zu Anfang und Ende der Behandlung etwa gleich häufig gegeben, wobei allerdings die kombinierte Therapie bei der ersten Behandlung am häufigsten eingesetzt wurde, während bei der letzten die alleinige zytostatische Therapie überwog. Obwohl die kombinierte Therapie zu Anfang der Krankheit häufiger angewendet wurde, waren die hiermit erzielten Remissionen durchschnittlich kürzer (9,23 Monate) als mit reiner Chemotherapie (1o, 54 Monate). Deutlich überlegen war die alleinige Strahlentherapie mit Remissionszeiten von durchschnittlich 18,89 Monaten.

Die Klinikaufenthalte dauerten bei allen 3 Patientengruppen bei kombinierter Therapie am längsten (Gruppe 2: 2,3 Monate; Gruppe 3: 3,o Monate; Gruppe 4: 2,1 Monate), da meist beide Therapiearten nacheinander angewendet wurden, nach Strahlentherapie bei Gruppe 2 (1,63 Monate) und 3 (1,44 Monate) am kürzesten, während bei Gruppe 4 die Aufenthaltsdauer bei zytostatischer (1,5o Monate) und Strahlentherapie (1,54 Monate) gleich lang war.

II. Diskussion

Die Dauer der Remissionszeiten nahm mit der Überlebenszeit deutlich zu, so daß man die Remissionszeit als wichtigen Prognosefaktor ansehen muß.

Bei allen 3 Gruppen war die durchschnittliche Remissionsdauer nach alleiniger Strahlentherapie deutlich länger als nach zytostatischer Therapie. Die Remissionsdauer nach kombinierter Therapie lag bei Gruppe 2 und 3 dazwischen, bei Gruppe 4 nur wenig unter der Remissionsdauer nach zytostatischer Therapie. Dies liegt wahrscheinlich daran, daß nach zytostatischer Therapie früher oder später ein lokales Rezidiv entsteht, während durch die Bestrahlung in 9o - 95 % der Fälle die Vernichtung des Herdes erreicht wird (HEILMEYER 1966). Auch HEILMEYER, MÖSSNER und HUNSTEIN (1957) fanden die kürzesten Remissionen nach zytostatischer Therapie. Sie wiesen darauf hin, daß Zytostatika hauptsächlich bei schweren, bösartigen Fällen eingesetzt werden und daß bei diesen Fällen eine Verbesserung der Überlebenszeiten gegenüber der reinen Strahlentherapie erreicht worden ist. OBRECHT und CASPERS (196o) beobachteten bei dem von ihnen untersuchten Krankengut ebenfalls die längsten Remissionen nach Strahlentherapie, die kürzesten nach Zytostatika. Sie fanden, daß die Gesamtdauer der unbehandelten Remissionen etwa der der Remission nach Zytostatika-Therapie entsprach, woraus sie den Schluß ziehen, daß Zytostatika keine verlängernde Wirkung auf die Gesamtremissionsdauer haben. 5 Jahre oder länger anhaltende Remissionen fanden sie wesentlich häufiger bei Patienten, die nur bestrahlt worden waren.

Ebenso wie sie fanden MUSSHOFF und BOUTIS (1969), daß die Überlebenszeiten bei verschiedener Therapie sich entsprechend den Remissionen verhalten. Sie fanden dies für sämtliche Stadien und für die Verlaufsformen mit und ohne Allgemeinsymptomen in gleichem Maße. Deswegen fordern sie, Strahlentherapie auch bei generalisierten Formen in möglichst vollem Umfang einzusetzen. Zytostatika sollten nur zur Behandlung bei Stadium IV und palliativ in Kombination mit Bestrahlung bei schwersten Verlaufsformen angewendet werden. Diese Forderung wird durch Befunde unterstützt, nach denen die Rezidivrate nach Strahlentherapie bei vorausgegangener Chemotherapie signifikant höher ist, als nach reiner Strahlentherapie (JOHNSON, KIRKLAND 1966).

Auch HOHL vertritt die Ansicht, daß mit alleiniger systematischer Bestrahlung beim lokalisierten Morbus HODGKIN die besten Resultate zu erzielen sind. Der Einsatz von Zytostatika sei deshalb zurückzustellen. Er erreichte mit systematischer Bestrahlung eine völlige Symptomenfreiheit bei 69 % der Patienten mit lokalisiertem HODGKIN in einer Beobachtungszeit von 5 bis 1o Jahren (HOHL 1964). EASSON (1966) erzielte durch radikale Bestrahlung bei knapp 4o % der lokalisierten Fälle eine Überlebenszeit von 15 Jahren und mehr. Er nimmt an, daß etwa 4o % der Patienten mit lokalisiertem Befall durch Strahlentherapie heilbar sind.

Bei generalisierten Fällen ist die Indikation zur Chemotherapie gegeben (HOHL 1964). Hier ist in den letzten Jahren durch gleichzeitige Anwendung mehrerer Zytostatika ein Fortschritt erzielt worden (FREI, de VITA, MOXLEY, CARBONE 1966). Es ist nachgewiesen, daß durch eine sogenannte zytostatische Erhaltungstherapie

auch während des rezidivfreien Intervalls die Remissionszeiten wesentlich verlängert werden (OBRECHT 1966; FREI, GAMBLE 1966). Unsere Patienten erhielten im allgemeinen nur ein Zytostatikum bis zur Unwirksamkeit, dann wurde das nächste eingesetzt. Möglicherweise schneiden die Remissionszeiten nach Polychemotherapie im Vergleich zur Strahlentherapie günstiger ab.

Da alle Studien über die Dauer der Remissionszeiten nach verschiedener Therapie retrospektiv sind, ist eine Auslese der Patienten für eine Therapieart nicht auszuschließen bzw. sogar wahrscheinlich. Es läßt sich also nicht sicher sagen, ob Zytostatika eine lebensverlängernde Wirkung bei Lymphogranulomatose-Kranken haben oder nicht. Eine Heilung ist aber bisher nur durch Strahlentherapie zu erreichen (MUSSHOFF, BOUTIS 1967).

E. Zusammenfassung

Wir haben versucht, anhand der Krankengeschichten von 99 Patienten, die in den Jahren 1960 - 1965 unter der Diagnose Lymphogranulomatose in der Medizinischen Universitätsklinik in Tübingen behandelt wurden, Faktoren zu finden, die die Überlebenszeit der Lymphogranulomatose beeinflussen.

Die Befunde der Erstuntersuchungen wurden für Männer und Frauen getrennt aufgestellt. Es überwogen die Männer mit 55,5 %. Das Erkrankungsmaximum lag bei 20 bis 30 Jahren. Bei ca. 70 % der Patienten wurde die richtige Diagnose innerhalb eines halben Jahres nach Auftreten erster Symptome gestellt. Die iatrogene Diagnose-Verzögerungszeit war bei den Männern länger als bei den Frauen.

Bei etwa 60 % der Patienten waren zuerst die Halslymphknoten befallen. Als Hinweise auf die ungünstigere Prognose für Männer fanden wir bei ihnen häufiger als bei den Frauen: abdominellen und generalisierten Lymphknotenbefall, häufiger Temperaturerhöhungen, insbesondere auch über 39,9°C, Linksverschiebungen im Differentialblutbild, eine Vermehrung der $alpha_2$- und eine Verminderung der gamma-Globuline in der Elektrophorese.

Die mediane Lebenserwartung betrug bei Stadium I 52 Monate, bei Stadium II 61 Monate, bei Stadium III 29 Monate, bei Stadium IV 9 Monate. Die kürzeste Überlebenszeit betrug bei Stadium I 6 Monate, bei den anderen Stadien 1 Monat, die längste für alle Stadien über 100 Monate. Die Streuung war also bei allen Stadien etwa gleich, woraus sich ergibt, daß auch aus dem Stadium eine sichere individuelle Prognose nicht gestellt werden kann.

Die Auswertung von 98 Krankheitsverläufen (bei denen das Todesdatum ermittelt werden konnte) erfolgte in 4 Gruppen mit unterschiedlicher Überlebenszeit (Gruppe 1 bis 2 Jahre, Gruppe 2 bis 4 Jahre, Gruppe 3 bis 6 Jahre, Gruppe 4 über 6 Jahre). Dabei wurde für folgende Faktoren eine Korrelation mit der Überlebenszeit gefunden: Geschlecht: in Gruppe 1 befanden sich 87 % Männer, in Gruppe 4 55 % Frauen. Alter: von Gruppe 1 zu Gruppe 4 nahm der Anteil älterer Patienten deutlich ab. Lange Remissionen von über 12 Monaten kamen bei Gruppe 1 nicht vor, bei Gruppe 4 in 28 %. Temperaturerhöhungen wurden bei Gruppe 1 doppelt so häufig gefunden wie bei Gruppe 4, sehr hohe Temperaturen bei Gruppe 1 in 26 %, bei Gruppe 4 nur in 2 %. Nach der Verteilung auf die Gruppen ist zu vermuten, daß Continua eine günstigere, der Pel-Ebstein'sche Fiebertyp eine ungünstigere Prognose hat. Eine Staffelung nach der Überlebenszeit zeigte sich auch bei der Häufigkeit von Anämien, Leukopenien, Linksverschiebungen im Differentialblutbild, Albuminverminderungen, ß- und gamma-Globulin-Vermehrungen. Sie waren jeweils bei der kürzesten Überlebenszeit am häufigsten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren aber z. T. nicht sehr ausgeprägt.

Relativ gute Prognosefaktoren scheinen also zu sein: Geschlecht, Stadium, Remissionsdauer und Temperaturerhöhungen. Diese Faktoren gehen zwar statistisch mit einer guten Prognose einher, für den einzelnen Patienten läßt sich aber eine Prognose kaum stellen, da sie auch bei kurzer Überlebenszeit vorkommen können.

Bei der Aufstellung der Remissionszeiten nach Strahlentherapie, kombinierter Strahlen- und Chemotherapie und reiner Chemotherapie für die Gruppen 2, 3 und 4 zeigte sich 1. innerhalb der Therapiearten eine deutliche Zunahme der Remissionsdauer mit der Überlebenszeit, 2. die längsten Remissionen nach Strahlentherapie, wobei besonders bei Gruppe 4 der Unterschied in der Remissionsdauer nach Strahlentherapie und den anderen Therapiearten sehr ausgeprägt war, die kürzesten bei Gruppe 2 und 3 nach alleiniger Chemotherapie, während bei Gruppe 4 die Remissionsdauer nach kombinierter Therapie noch etwas geringer war als nach Chemotherapie. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß eine negative bzw. positive Auslese der Patienten für eine Therapieart nicht ausgeschlossen werden kann, sogar wahrscheinlich ist.

F. Anhang

I. Tabellen zur Auswertung der Erstuntersuchungen

1. Erkrankungsalter

Jahre	Männer (%) n=55	Frauen (%) n=44
1o - 15	4	5
16 - 2o	9	13
21 - 25	24	14
26 - 3o	16	25
31 - 35	15	9
36 - 4o	7	11
41 - 45	9	7
46 - 5o	5	5
51 - 55	2	5
56 - 6o	2	2
über 6o	7	4

2. Verzögerungszeit

Monate	Männer (%)	Frauen (%)
1.Verzögerungszeit	n=3o	n=19
0 - 1	87	84
2 - 3	3	11
4 - 5	1o	0
über 5	0	5
2.Verzögerungszeit	n=3o	n=19
0 - 2	36	68
3 - 5	3o	5
6 - 8	17	16
über 8	17	11
Gesamtverzögerungszeit	n=37	n=24
0 - 3	32	46
4 - 6	35	21
7 -12	14	33
über 12	19	0

3. Stadium bei Diagnose

	Männer (%) n=37	Frauen (%) n=24
Stadium I	19	4
Stadium II	4o	62
Stadium III	22	17
Stadium IV	19	17

4. Seite der befallenen Lymphknoten

	Männer (%) n=55	Frauen (%) n=44
rechts	33	25
links	25	43
beiderseits	38	25
keine Angaben	4	7

5. Sitz der befallenen Lymphknoten

	Männer (%) n=55	Frauen (%) n=44
Hals	58	57
Axillen	6	11
Mediastinum	16	21
Abdomen	9	0
Leiste	0	2
generalisiert	11	7
keine Angaben	0	2

6. Histologie

	Männer (%) n=38	Frauen (%) n=34
Verdacht	5	3
Hodgkin-Granulom	92	97
Paragranulom	3	0
Hodgkin-Sarkom	0	0

7. Allgemeinzustand	Männer (%) n=55	Frauen (%) n=44
gut	29	25
mäßig	28	29
deutlich reduziert	29	34
schwer reduziert	7	7
keine Angaben	7	5

8. Beeinträchtigung	Männer (%) n=55	Frauen (%) n=44
beschwerdefrei	13	14
mäßig eingeschränkt	22	23
deutl. Beschwerden	42	41
vorwiegend bettlägrig	14	14
völlig bettlägrig	2	4
keine Angaben	7	4

9. Temperatur	Männer (%) n=5o	Frauen (%) n=43
bis 37,5°C	28	42
37,6 - 38,o°C	14	21
38,1 - 39,9°C	38	35
über 39,9°C	2o	2

1o. Fiebertyp	Männer (%) n=19	Frauen (%) n=14
Continua	16	43
Undulierend	16	21
Pel-Ebstein-Typ	52	21
einzelne Fieberzacken	16	15

11. Hämoglobin	Männer (%) n=51	Frauen (%) n=43
unter 8 g%	0	5
8 - 9 g%	15	12
1o - 11 g%	12	37
12 - 13 g%	1o	23
14 - 15 g%	35	21
16 - 17 g%	14	2
über 17 g%	4	0

12. Leukozyten/mm^3	Männer (%) n=51	Frauen (%) n=43
0 - 29oo	6	0
3ooo - 49oo	14	12
5ooo - 69oo	18	12
7ooo - 99oo	21	25
1oooo - 129oo	23	12
13ooo - 159oo	8	12
16ooo - 2o9oo	6	21
über 2o9oo	4	6

13. Hämatokrit	Männer (%) n=23	Frauen (%) n=24
unter 3o %	17	12
3o - 35 %	17	21
36 - 4o %	18	38
41 - 45 %	26	21
über 45 %	22	8

14. Differentialblutbild		Männer (%) n=47	Frauen (%) n=41
Stabkernige	0 - 5 %	49	56
	6 - 1o %	36	17
	11 - 15 %	9	12
	über 15 %	6	15

Differentialblutbild		Männer (%) n=47	Frauen (%) n=41
Segmentkernige	unter 4o %	2	o
	4o - 49 %	6	2
	5o - 59 %	7	12
	6o - 69 %	34	22
	7o - 79 %	23	34
	8o - 89 %	26	27
	über 89 %	2	3
Basophile	o %	73	78
	1 %	23	2o
	2 %	2	2
	3 %	2	o
Eosinophile	o - 3 %	85	83
	4 - 6 %	4	15
	7 - 9 %	7	o
	über 9 %	4	2
Lymphozyten	o - 5 %	19	15
	6 - 1o%	17	29
	11 - 15%	21	25
	16 - 2o%	19	12
	21 - 25%	9	1o
	26 - 3o%	9	2
	31 - 35%	2	2
	über 35%	4	5
Monozyten	o - 3 %	3o	49
	4 - 6 %	4o	29
	7 - 9 %	9	1o
	1o - 12%	17	7
	über 12%	4	5

15. Gesamteiweiß i.S.	Männer (%) n=47	Frauen (%) n=37
4,o - 4,9 g%	2	o
5,o - 5,9 g%	21	11
6,o - 6,9 g%	53	57
7,o - 7,9 g%	19	24
8,o - 8,9 g%	5	5
9,o - 9,9 g%	o	3

16. Elektrophorese		Männer (%) n=41	Frauen (%) n=34
Albumine	unter 3o %	2	3
	3o - 35 %	22	18
	36 - 4o %	22	41
	41 - 45 %	32	32
	46 - 5o %	17	3
	über 5o %	5	3
$alpha_1$-Globuline	4 - 5 %	12	6
	6 - 7 %	27	29
	8 - 9 %	32	38
	1o - 11 %	24	27
	über 11 %	5	o
$alpha_2$-Globuline	unter 1o %	2	3
	1o - 12 %	22	9
	13 - 15 %	32	59
	16 - 18 %	29	2o
	19 - 21 %	15	9
ß-Globuline	1o - 12 %	5	12
	13 - 15 %	44	32
	16 - 18 %	39	5o
	19 - 21 %	1o	6
	über 21 %	2	o

Elektrophorese		Männer (%) n=41	Frauen (%) n=34
gamma-	1o - 15 %	19	9
Globuline	16 - 2o %	37	18
	21 - 25 %	27	56
	26 - 3o %	1o	17
	über 3o %	7	0

II. Tabellen zur Auswertung sämtlicher Untersuchungen

1. Histologie	Gr.1(%) n=81	Gr.2(%) n=138	Gr.3(%) n=145	Gr.4(%) n=244
keine	65	78	82	8o
Verdacht	0	0	1	1
Hodgkin-Granulom	33	21	15	17
Hodgkin-Sarkom	1	1	2	1
Paragranulom	1	0	0	0
Retothel-Sarkom	0	0	0	1

2. Erkrankungsalter Jahre	Gr.1(%) n=23	Gr.2(%) n=2o	Gr.3(%) n=19	Gr.4(%) n=36
1o - 15	0	0	11	8
16 - 2o	4	1o	16	14
21 - 25	22	15	0	28
26 - 3o	18	15	32	19
31 - 35	4	1o	1o	19
36 - 4o	9	25	11	3
41 - 45	17	1o	5	3
46 - 5o	4	5	1o	0
51 - 55	4	5	0	0
56 - 6o	0	5	0	3
61 - 65	9	0	5	0
über 65	9	0	0	3

3. Stadium bei Diagnose	Gr.1(%) n=18	Gr.2(%) n=13	Gr.3(%) n=1o	Gr.4(%) n=19
Stadium I	11	8	4o	5
Stadium II	22	54	4o	74
Stadium III	17	3o	2o	16
Stadium IV	5o	8	0	5

4. Stadien bei sämtlichen Untersuchungen

	Gr.1(%) n=81	Gr.2(%) n=138	Gr.3(%) n=145	Gr.4(%) n=244
Stadium I	2	2	1o	3
Stadium II	11	17	12	16
Stadium III	24	3o	26	32
Stadium IV	63	51	52	49

5. Allgemeinzustand	Gr.1(%) n=81	Gr.2(%) n=138	Gr.3(%) n=145	Gr.4(%) n=244
gut	9	37	32	38
mäßig	27	24	28	31
deutlich reduziert	21	23	17	2o
schwer reduziert	37	16	15	7
keine Angaben	6	0	8	4

6. Beeinträchtigung	Gr.1(%) n=81	Gr.2(%) n=138	Gr.3(%) n=145	Gr.4(%) n=244
beschwerdefrei	8	27	28	3o
mäßig eingeschränkt	15	27	21	25
deutl. Beschwerden	21	25	24	27
vorwieg.bettlägrig	16	12	11	8
völlig bettlägrig	33	9	9	6
keine Angaben	7	0	7	4

7. Art der Untersuchung	Gr.1(%) n=81	Gr.2(%) n=138	Gr.3(%) n=145	Gr.4(%) n=244
Aufnahme	43	46	45	47
während Klinikaufenthalt	11	6	5	3
Entlassung	26	36	32	38
Tod	2o	6	5	3
ambulant	0	6	13	9

8. Krankheitsverlauf	Gr.1(%) n=58	Gr.2(%) n=118	Gr.3(%) n=126	Gr.4(%) n=2o8
Allgemeinzustand				
gebessert	21	3o	28	3o
unverändert	17	3o	24	36
leicht verschlechtert	7	1o	12	1o
deutl. verschlechtert	55	3o	28	17
keine Angaben	0	0	8	7
subjektives Befinden				
gebessert	29	39	4o	43
unverändert	12	16	8	13
leicht verschlechtert	2	8	12	9
deutl. verschlechtert	57	37	32	28
keine Angaben	0	0	8	7
primär befallene Lymphknotengruppe				
nicht vorhanden	17	0	0	0
nicht mehr nachweisbar	43	91	86	83
deutl. verkleinert	9	3	6	7
unverändert	16	2	4	2
deutl. vergrößert	1o	4	4	4
keine Angaben	5	0	0	4
metastatischer Befall				
nicht vorhanden	7	1	9	3
nicht mehr nachweisbar	0	11	4	8
deutl. verkleinert	28	31	26	34
unverändert	1o	7	14	1o
deutl. vergrößert	52	49	46	42
keine Angaben	3	1	1	3

9. Todesursache	Gr.1(%) n=19	Gr.2(%) n=13	Gr.3(%) n=11	Gr.4(%) n=14
direkte Folge der Erkrankung	74	54	82	72
Komplikation in Zusammenhang mit der Erkr.	21	38	18	14
Kompl. als Folge der Therapie	0	8	0	14
ohne Zusammenhang mit der Grundkrankheit	5	0	0	0

1o. Dauer des Klinikaufenthaltes

Monate	Gr.1(%) n=45	Gr.2(%) n=71	Gr.3(%) n=69	Gr.4(%) n=119
1	6o	51	57	57
2	31	3o	26	31
3	5	13	9	6
4	2	3	4	0
über 4	2	3	4	6

11. Dauer der Remissionen

Monate	Gr.1(%) n=14	Gr.2(%) n=46	Gr.3(%) n=57	Gr.4(%) n=85
0 - 1	43	26	47	25
2 - 4	43	43	23	21
5 - 8	7	13	15	19
6 - 12	7	11	7	7
über 12	0	7	8	28

12. vorausgegangene Therapie

		Gr.1(n)	Gr.2(n)	Gr.3(n)	Gr.4(n)
Operation:	ja	0	1	1	2
	nein	23	19	18	34
Strahlen:	ja	5	6	9	16
	nein	18	14	1o	2o
Chemother:	ja	4	2	4	9
	nein	19	18	15	27

13. Therapie	Gr.1(%) n=58	Gr.2(%) n=118	Gr.3(%) n=126	Gr.4(%) n=2o8
Operation: ja	2	2	5	1
nein	98	98	95	99
Strahlen: ja	21	27	26	39
nein	79	73	74	61
Chemother: nein	17	2o	26	19
Endoxan	17	2o	1o	15
Trenimon	28	3	2	1
Mitarson	5	19	18	14
Natulan	3	1o	13	14
Velbe	3	12	1o	18
Corticoide	57	39	31	34
Butazolidin	4o	34	35	36
andere	5	2	2	9
keine Angaben	0	1	0	2

14. Temperatur	Gr.1(%) n=78	Gr.2(%) n=134	Gr.3(%) n=121	Gr.4(%) n=22o
bis 37,5°C	29	55	56	63
37,6 - 38,o°C	4	15	11	15
38,1 - 39,9°C	41	21	27	2o
über 39,9°C	26	9	6	2

15. Fiebertyp	Gr.1(%) n=45	Gr.2(%) n=38	Gr.3(%) n=42	Gr.4(%) n=53
Continua	4	42	31	4o
Intermittierend	0	0	7	0
Undulierend	36	11	22	3o
Pel-Ebstein-Typ	49	42	14	24
einzelne Fieberzacken	11	5	26	6

16. Urinbefund	Gr.1(%) n=81	Gr.2(%) n=138	Gr.3(%) n=145	Gr.4(%) n=244
Eiweiß negativ	72	74	68	73
schwach positiv	14	14	11	1o
deutl. positiv	6	5	3	2
stark positiv	1	1	1	1
keine Angaben	7	6	17	14

17. Amyloidose	Gr.1(%) n=81	Gr.2(%) n=138	Gr.3(%) n=145	Gr.4(%) n=244
nein	15	4	5	3
ja	0	1	2	1
keine Angaben	85	95	93	96

18. BSG, Einstundenwert mm n.W.	Gr.1(%) n=77	Gr.2(%) n=136	Gr.3(%) n=127	Gr.4(%) n=228
unter 1o	4	7	6	15
1o - 29	21	15	23	19
3o - 49	22	19	24	18
5o - 69	14	18	13	22
7o - 89	16	12	11	1o
9o - 1o9	9	11	7	4
11o - 129	4	9	5	4
13o - 149	5	7	8	5
über 149	5	2	3	3

19. Hämoglobin	Gr.1(%) n=7o	Gr.2(%) n=131	Gr.3(%) n=119	Gr.4(%) n=212
unter 6g%	3	5	1	2
6 - 7g%	7	6	6	2
8 - 9g%	16	16	12	9
1o - 11g%	21	34	26	28
12 - 13g%	2o	22	26	28
14 - 15g%	23	13	22	2o
über 15g%	1o	4	7	11

2o. Leukozyten/mm^3	Gr.1(%) n=79	Gr.2(%) n=136	Gr.3(%) n=128	Gr.4(%) n=228
1ooo - 29oo	19	12	3	7
3ooo - 49oo	18	24	15	23
5ooo - 69oo	16	22	21	25
7ooo - 99oo	22	12	27	21
1oooo - 129oo	1o	13	17	1o
13ooo - 159oo	6	7	9	6
16ooo - 2o9oo	4	8	5	6
über 2o9oo	5	2	3	2

21. Differentialblutbild		Gr.1(%) n=65	Gr.2(%) n=125	Gr.3(%) n=11o	Gr.4(%) n=2oo
Stabkernige	0 - 5 %	32	55	64	62
	6 - 1o %	38	27	24	17
	11 - 15 %	23	11	7	11
	über 15 %	17	7	5	1o
Segmentkernige					
	unter 4o %	5	4	3	3
	4o - 49 %	6	4	2	4
	5o - 59 %	21	11	4	13
	6o - 69 %	26	22	18	22
	7o - 79 %	2o	33	3o	31
	8o - 89 %	17	23	35	24
	über 89 %	5	3	8	3
Eosinophile	0 - 3 %	86	72	86	84
	4 - 6 %	6	18	1o	9
	7 - 9 %	3	2	3	5
	über 9 %	5	8	1	2
Basophile	0 %	83	7o	72	75
	1 %	11	23	23	19
	2 %	1	5	1	4
	3%	2	2	2	1
	über 3 %	3	0	2	1

Differentialblutbild		Gr.1(%) n=65	Gr.2(%) n=125	Gr.3(%) n=11o	Gr.4(%) n=2oo
Lymphozyten	0 - 5 %	15	2o	26	12
	6 - 1o %	23	2o	27	24
	11 - 15 %	12	24	25	24
	16 - 2o %	23	16	1o	13
	21 - 25 %	9	12	5	9
	26 - 3o %	14	2	4	7
	über 3o %	6	6	3	6
Monozyten	0 - 3 %	39	54	43	39
	4 - 6 %	38	26	24	27
	7 - 9 %	11	12	2o	15
	1o - 12 %	9	5	1o	11
	über 12 %	3	3	3	8

22. Serumeiweiß	Gr.1(%) n=44	Gr.2(%) n=1oo	Gr.3(%) n=88	Gr.4(%) n=163
4g%	9	7	8	3
5g%	34	15	25	16
6g%	5o	48	42	47
7g%	5	28	23	26
8g%	2	2	2	7
9g%	0	0	0	1

23. Elektrophorese		Gr.1(%) n=37	Gr.2(%) n=97	Gr.3(%) n=77	Gr.4(%) n=154
Albumine	unter 3o %	11	4	5	1
	3o - 35 %	3o	21	14	8
	36 - 4o %	3o	32	37	23
	41 - 45 %	24	27	21	32
	46 - 5o %	5	1o	18	2o
	über 5o %	0	6	5	16

Elektrophorese	Gr.1(%) n=37	Gr.2(%) n=97	Gr.3(%) n=77	Gr.4(%) n=154
$alpha_1$-Globuline				
unter 6 %	6	8	7	15
6 - 7 %	16	35	3o	31
8 - 9 %	32	32	34	25
1o - 11 %	32	17	21	23
über 11 %	14	8	8	5
keine Angaben	0	0	0	1
$alpha_2$-Globuline				
unter 1o %	0	3	8	8
1o - 12 %	19	2o	23	2o
13 - 15 %	3o	36	34	35
16 - 18 %	24	33	27	25
über 18 %	27	8	8	11
keine Angaben	0	0	0	1
ß-Globuline				
unter 1o %	0	0	0	1
1o - 12 %	5	9	5	19
13 - 15 %	3o	31	52	4o
16 - 18 %	54	51	33	35
19 - 21 %	11	9	8	3
über 21 %	0	0	1	1
keine Angaben	0	0	1	1
gamma-Globuline				
unter 1o %	0	1	0	3
1o - 15 %	13	15	12	24
16 - 2o %	38	24	31	34
21 - 25 %	22	37	34	28
26 - 3o %	16	18	16	1o
über 3o %	11	5	6	0
keine Angaben	0	0	1	1

III. Tabellen zu Teil D

1. Zahlenfolge der Aufenthalte bei verschiedener Therapie

	Aufenth. Nr.	Strahlen	Strahlen +Zytost.	Zytostatika	sympto-matisch
Gr. 2	1	5	7	4	1
17 Pat.	2	5	3	8	1
	3	4	2	4	0
	4	0	2	5	1
	5	1	0	0	2
	6	0	0	1	0
	7	0	0	1	0
	8	0	0	0	1
	letzter	3	8	2	4
Gr. 3	1	6	2	3	1
12 Pat.	2	1	3	5	3
	3	2	1	6	2
	4	2	2	3	1
	5	3	0	1	2
	6	1	1	2	0
	7	1	1	0	0
	letzter	3	3	4	2
Gr. 4	1	8	1o	6	0
24 Pat.	2	9	8	7	0
	3	4	3	9	0
	4	2	7	2	2
	5	0	6	3	0
	6	2	1	4	0
	7	0	3	0	1
	8	1	0	2	0
	letzter	9	3	11	1

Patient -Nr.	Strahlen				Strahlen + Zytostat.				Zytostatika				symptomatisch			
	Aufenthalt-Nr. Stadium		Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Aufenthalt-Nr. Stadium		Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Aufenthalt-Nr. Stadium		Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Aufenthalt-Nr. Stadium		Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-Dauer (Monate)
Gr.2 1	2	4	1	4	1 3 4	2 4 4	2 1 1	8 2 13	5	4	3	+				
2	1 2 3	3 3 3	3 1 1	11 - 4	4	4	1	?								
3	2	3	2	?	1	3	2	2								
4	1 2	2 4	2 1	15 ?												
7					1 2	1 3	2 1	2 6	3	4	3	+				
8					1	4	1	6	2	4	3	+				
9					2	4	4	?	1	3	4	1o				
1o					1 2	4 4	3 8	1 +								
12	3	3	1	4	1	2	2	12	2 4	3 3	1 1	8 +				
13									1 3 4	3 4 4	2 3 1	8 2 2	2 5	3 4	1 5	- +
14									2	4	2	+	1	2	2	-
15					1	2	3	2	2	4	4	?				
16	1 3	3 3	2 1	1o 2					2 4	3 4	1 1	1 2	5	4	2	+
17	1 5	2 4	2 2	2 3	3	2	1	2	2 4 6 7	2 2 4 4	2 3 3 3	- 3 - -	8	4	1	+
18									1 2 3 4	4 4 4 4	1 1 2 1	9 4 - +				

Patient -Nr.	Strahlen				Strahlen + Zytostat.				Zytostatika				symptomatisch			
	Aufenthalt-Nr. Stadium		Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Aufenthalt-Nr. Stadium		Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Aufenthalt-Nr. Stadium		Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Aufenthalt-Nr. Stadium		Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-Dauer (Monate)
Gr.2 19									1	3	1	4	4	4	1	-
									2	4	2	1	5	4	1	+
									3	4	2	1				
2o	1	2	1	2					4	4	1	+				
	2	2	1	17												
	3	3	2	2												
Gr.3 1	1	1	2	54					2	4	6	-				
									3	4	1	?				
2	1	3	1	1o	4	3	6	7	3	3	2	1	2	3	2	-
	5	3	2	-												
	6	4	1	+												
3	1	1	1	14	2	3	9	?								
4	1	1	2	8												
	2	1	2	1												
	3	2	1	18												
	4	3	1	-												
	5	4	1	+												
7	4	4	2	-	1	2	2	13	2	4	1	6	3	4	1	2
					7	4	1	-	6	4	1	1	5	4	1	-
1o	7	4	1	+					1	3	2	3				
									2	3	1	1				
									3	3	2	2				
									4	3	1	1				
									5	3	2	1				
									6	3	1	-				
13									1	2	2	3	2	4	3	5
													3	4	3	-
													4	4	3	+
14					1	4	2	1	2	4	1	9				
									3	4	1	1				
									4	4	1	?				
15	1	2	2	1					2	4	1	1				
									3	4	1	?				
17					2	4	3	-	1	4	3	2				
									3	4	1	+				

Patient -Nr.	Strahlen				Strahlen + Zytostat.				Zytostatika				symptomatisch			
	Aufenthalt-Nr.	Stadium	Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Aufenthalt-Nr.	Stadium	Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Aufenthalt-Nr.	Stadium	Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Aufenthalt-Nr.	Stadium	Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-Dauer (Monate)
Gr.3	1	2	2	7	2	4	1	12	4	4	4	-	5	4	1	+
18					3	4	3	7								
19	3	2	1	6	4	2	1	7					1	1	2	15(c)
	5	3	1	1	6	4	2	+					2	4	1	3(c)
Gr.4																
1	1	3	1	1	4	3	1	4	3	3	1	4				
	2	3	1	3	5	3	2	4	8	3	2	1				
					6	3	2	-								
					7	3	3	2								
2					1	2	2	27	2	3	1	?				
6	1	3	1	11												
	2	4	3	+												
7	8	4	1	+	1	4	2	8	2	4	1	14	4	4	1	-
									3	4	1	6	7	4	1	3
									5	4	1	2				
									6	4	1	-				
8	1	2	2	18	2	4	2	?								
9									1	3	2	12				
									2	3	1	?				
1o	2	4	1	?					1	4	1	5				
12					1	4	2	-	2	4	1	6				
									3	4	1	+				
15					1	4	1	2	5	4	1	+				
					2	4	1	3								
					3	4	2	-								
					4	4	1	3								
17	2	3	1	12	1	2	1	3	6	3	3	3				
	3	3	1	3	4	3	1	11	8	4	3	+				
					5	3	2	1								
					7	4	7	2								
19	1	2	2	55	2	3	2	-	3	3	1	25				
21					2	4	5	+	1	4	6	-				
23	2	2	2	?					1	2	2	22				

Patient -Nr.	Strahlen Aufenthalt-Nr. Stadium	Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Strahlen + Zytostat. Aufenthalt-Nr. Stadium	Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	Zytostatika Aufenthalt-Nr. Stadium	Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-dauer (Monate)	symptomatisch Aufenthalt-Nr. Stadium	Klinikaufenth. Dauer (Monate)	Remissions-Dauer (Monate)
Gr.4												
26	1	1	2 16									
	2	1	1 37									
	3	2	1 ?									
27	1	3	1 35	2	4	1 15						
	3	4	2 8									
	4	4	1 ?									
28	4	4	2 ?	1	3	1 35	2	3	1 19			
							3	4	1 11			
29				2	4	3 15	1	2	1 45			
							3	4	1 +			
3o	1	2	1 72				3	3	1 1			
	2	2	2 4				4	3	2 ?			
32	6	4	3 5	1	2	1 96	2	4	1 6			
				3	4	3 6						
				4	4	3 1						
				5	4	1 2o						
31				1	4	2 4	3	4	1 6o	4	4	1 +
				2	4	6 -						
33	2	3	1 7	1	2	2 12	4	3	1 1			
	3	3	1 16				5	4	2 2			
34	1	2	2 7	4	3	1 5	3	3	1 17			
	2	2	1 3o	5	3	1 1						
	6	3	2 ?									
35				1	2	3 14	6	4	1 -			
				2	3	1 23						
				3	4	1 12						
				4	4	2 -						
				5	4	1 -						
				7	4	3 +						
36				4	4	2 2	1	4	2 1o			
				5	4	2 -	2	4	2 1			
							3	4	1 1			
							6	4	2 ?			

Zeichenerklärung: + = gestorben
? = keine Angabe
- = keine Remission
c = chirurgische Behandlung

G. Literaturverzeichnis

AISENBERG, A.C. Hodgkin's Disease - Prognosis, Treatment and Etiologic and Immunologic Considerations New England J. of Med. 27o, 5o8 - 514, 565 - 569, 617 - 622 (1964)

AISENBERG, A.C. Immunologic Status of Hodgkin's Disease Cancer 19, 385 - 394 (1966)

BEGEMANN, H. Benigne und maligne Lymphknoten-erkrankungen in: Klinische Hämatologie, herausgegeben von H. BEGEMANN, 1. Aufl. Stuttgart: Thieme 197o

BEGEMANN, H., H.-G. HARWERTH Praktische Hämatologie, 5. Aufl., Stuttgart: Thieme 1971

BOYER, C.W.jr., BRICKNER, Th.J.jr., and PERRY, R.H. A Study of Survival in 279 Cases of Hodgkin's Disease Am. J. Roentgen 1o2, 613 - 618 (1968)

DÖRKEN, H. Über die Altersverteilung der Lymphogranulomatose Klin. Wschr. 38, 944 - 947 (196o)

EASSON, E.C. Long-Term Results of Radical Radio-therapy in Hodgkin's Disease Cancer Res. 26, 1244 - 1247 (1966)

EDER, M. und ZAGEL, M.
Katamnestische Untersuchungen über Alterverteilung, Verlaufsdauer und Prognose der Lymphogranulomatose
Dtsch. med. Wschr. 87, 1960 - 1966 (1962)

EPSTEIN, E.
Sex as a Factor in the Prognosis of Hodgkin's Disease
Am. J. Cancer 35, 230 - 233 (1939)

FINKBEINER, J.A., CRAVER, L.F. and DIAMOND, H.D.
Prognostic Signs in Hodgkin's Disease
J.A.M.A. 156, 472 - 477 (1954)

FRAENKEL, E.
Lymphomatosis granulomatosa
in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
Herausgegeben von F. HENKE und O. LUBARSCH
1. Aufl.,1. Band/ 1. Teil,
Berlin: Springer 1926

FREI, E., and GAMBLE, J.F.
Progress in the Chemotherapie of Hodgkin's Disease
Cancer 19, 378 - 384 (1966)

FREI, E., V.T. de VITA, J.H. MOXLEY, and P.P. CARBONE
Approaches to Improving the Chemotherapy of Hodgkin's Disease
Cancer Res. 26, 1284 - 1289 (1966)

GROSS, R., J. ZACH und H.K. SCHULTEN
Die Lymphogranulomatose
Dtsch. med. Wschr. 91, 521 - 529 (1966)

HEALY, R.J., AMORY, H.J., and FRIEDMAN, M.
Hodgkin's Disease - A Review of Two Hundred and Sixteen Cases
Radiology 64, 51 - 55 (1955)

HEILMEYER, L.
Neues über Diagnostik und Therapie der Lymphogranulomatose
Münch. med. Wschr. 1o8, 349 - 356 (1966)

HEILMEYER, L., G. MÖSSNER und W. HUNSTEIN
Die Lymphogranulomatose - Symptomatologie und Therapieergebnisse von 2oo Fällen
Dtsch. med. Wschr. 82, 1o46 - 1o5o (1957)

HENRY, L.
Long Survival in Hodgkin's Disease
Clin. Radiol. 21, 2o3 - 21o (197o)

HOHL, K.
Heutiger Stand der Therapie und Prognose der Lymphogranulomatose
Radiol. clin. 33, 273 - 286 (1964)

HOHL, K., SARASIN, Ph. und BESSLER, W.
Therapie und Prognose der Lymphogranulomatose, Züricher Erfahrungen von 1922 - 195o
Oncologia 4, 1 - 2o (1951)

JACKSON, H., and F. PARKER
(a) Hodgkin's Disease I. General Considerations
New England J. Med. 23o, 1 - 8 (1944)

JACKSON, H., and F. PARKER
(b) Hodgkin's Disease II. Pathology
New England J. Med. 231, 35 - 44 (1944)

JOHNSON, R.E., and KIRKLAND, C.B.
Radiation Response of Hodgkin's Disease Recurrent after Chemotherapy
Cancer 19, 368 - 37o (1966)

KAPLAN, H.S., S.A. ROSENBERG
Extended - Field Radical Radiotherapy in Advanced Hodgkin's Disease. Short-Term Results of 2 Randomized Clinical Trials.
Cancer Res. 26, 1268 - 1276 (1966)

KLIMA, R. und E. GÖTT
Lymphogranulomatose
in: Handbuch der gesamten Hämatologie herausgegeben von L. HEILMEYER und A. HITTMAIR, 1. Aufl. 5. Band
München, Berlin: Urban und Schwarzenberg 1964

LENNERT, K. und A.-M. HIPPCHEN
Zur Prognose der Lymphogranulomatose - Abhängigkeit von histologischem Bild, Alter und Geschlecht
Frankf. Zeitschr. für Pathologie
65, 379 - 389 (1954)

LUKES, R.J., BUTLER, J.J., and E. B. HICKS
Natural History of Hodgkin's Disease as Related to its Pathologic Picture
Cancer 19, 317 - 344 (1966)

MACMAHON, B. Epidemiology of Hodgkin's Disease
Cancer Res. 26, 1189 - 12oo (1966)

MUSSHOFF, K. und L. BOUTIS
Die Frage der Heilbarkeit der Lymphogranulomatose, beurteilt nach den Behandlungsergebnissen der Freiburger Medizinischen Klinik
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 322 - 329 (1967)

MUSSHOFF, K. und L. BOUTIS
Therapy Results in Hodgkin's Disease, Freiburg i. Br. 1948 - 1966
Cancer 21, 11oo - 1113 (1968)

MUSSHOFF, K. und L. BOUTIS
Die Behandlungsergebnisse der malignen Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) in Abhängigkeit von individuellen und krankheitsspezifischen Faktoren und der Therapie. Freiburger Ergebnisse 1948 - 1967
Klin. Wschr. 47, 93 - 1o2 (1969)

MUSSHOFF, K., BOUTIS, L., LASZLO, A.M. und LASZLO, I.
Prognostische Krankheitssymptome- und zeichen bei Morbus Hodgkin und ihre Bedeutung für die Therapie der Erkrankung
Strahlentherapie 131, 482 - 5o4 (1966)

MUSSHOFF, K., STRICKSTROCK, K.-H. und BOUTIS, L.
Indikation zur Behandlung der Lymphogranulomatose.
Strahlentherapie 133, 161 - 175 (1967)

OBRECHT, P.
Die Lebenserwartung Hämoblastosekranker
Med. Klin. 61, 1985 - 199o (1966)

OBRECHT, P. und J. CASPERS
Zur Frage des Therapieeinflusses bei Lymphogranulomatose
Schweiz. med. Wschr. 90, 1202 - 1205 (1960)

PETERS, M.V.
Current Cancer Concepts - Radiation Therapy
J.A.M.A. 191, 28 - 29 (1965)

PETERS, M.V.
Prophylactic Treatment of Adjacent Areas in Hodgkin's Disease
Cancer Res. 26, 1232 - 1243 (1966)

PETERS, M.V., R.E. ALISON, and R.S. BUSH
Natural History of Hodgkin's Disease as Related to Staging
Cancer 19, 308 - 316 (1966)

PETERS, M.V., and K.C.H. MIDDLEMISS
A Study of Hodgkin's Disease by Irradiation
Am. J. Roentgen 79, 114 - 121 (1958)

ROSENBERG, S.A.
Report of the Committee on the Staging of Hodgkin's Disease
Cancer Res. 26, 1310 (1966)

SCHINZ, H.R. und Th. REICH
Über die Altersgefährdung der Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) in der Schweiz 1931 - 1959
Dtsch. med. Wschr. 87, 1804 - 1806 (1962)

SHIMKIN, M.B., K.C. OPPERMANN, W.L. BOSTICK, and B.V.A. LOW-BEER
Hodgkin's Disease - An Analysis of Frequency, Distribution and Mortality at the University of California Hospital, 1914 - 1951
Ann. Inter. Med. 42, 136 - 153 (1955)

STERNBERG, C.
Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose
Ergeb. d. allg. Path. 3o, 1 - 76 (1936)

UDDSTRÖMER, M.
On the Occurence of Lymphogranulomatosis (Sternberg) in Sweden 1915 - 1931 and some Considerations as to its Relation to Tuberculosis
Acta Tuberc. Scand. Suppl. 1, 1 - 225 (1934)

UHLENHUTH, P. und K. WURM
Derzeitiger Stand unserer Kenntnisse über die Ätiologie und Epidemiologie der Lymphogranulomatose
Dtsch. med. Wschr. 66, 785 - 79o (194o)

ULTMANN, J.E.
Clinical Features and Diagnosis of Hodgkin's Disease
Cancer 19, 297 - 3o7 (1966)

ULTMANN, J.E., J.K. CUNNINGHAM, and A. GELLHORN
The Clinical Picture of Hodgkin's Disease
Cancer Res. 26, 1o47 - 1o6o (1966)

VIANNA, N.J., P. GREENWALD, J.N.P. DAVIES
(a) Extended Epidemic of Hodgkin's Disease in High-School Students
Lancet 1971 II 12o9 - 1211

VIANNA, N.J., P. GREENWALD, J.N.P. DAVIES
(b) Tonsillectomy and Hodgkin's Disease. The Lymphoid Tissue Barrier
Lancet 1971 I, 431 - 432

VIDEBAEK, A. The Course and Prognosis of Hodgkin's Disease
Acta Med. Scand. 136, 2o3 - 2o8 (195o)

Herrn Privat-Dozent Dr. med. U. Dold danke ich
für die Überlassung des Themas und die Unter-
stützung bei der Ausarbeitung dieser Abhandlung.

LEBENSLAUF

Am 9. 2. 1949 wurde ich, Almuth Anton, geb. Hanko, als viertes Kind des Arztes Dr. Gustav Hanko und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Plath, in Bielefeld-Ummeln geboren.

Ich besuchte die Schule in Bielefeld, wo ich 1967 am Bavink-Gymnasium die Reifeprüfung ablegte.
Im Wintersemester 1967 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen, wo ich im September 1968 die naturwissenschaftliche und im März 1970 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die letzten 3 klinischen Semester studierte ich an der Universität Düsseldorf, wo ich am 31. 7. 1973 das medizinische Staatsexamen bestand.